



Méthodologies d'accès à des N-hydroxyphthalimides hautement substitués, vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation aérobie

Jérôme Michaux

► To cite this version:

Jérôme Michaux. Méthodologies d'accès à des N-hydroxyphthalimides hautement substitués, vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation aérobie. Sciences agricoles. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENV071 . tel-00870768

HAL Id: tel-00870768

<https://theses.hal.science/tel-00870768>

Submitted on 8 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **CHIMIE ORGANIQUE**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Jérôme MICHAUX

Thèse dirigée par **Dr. Jacques EINHORN** et
co-encadrée par **Dr. Bernard BESSIERES**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**
dans l'**École Doctorale Chimie Sciences du Vivant**

Méthodologies d'accès à des *N*-hydroxyphthalimides hautement substitués, vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation aérobie.

Thèse soutenue publiquement le **9 Novembre 2012**,
devant le jury composé de :

Prof. Jérôme LACOUR

Professeur Ordinaire, Université de Genève, Examineur

Dr. Jeanne CRASSOUS

Directrice de Recherche, Université de Rennes I, Rapporteur

Dr. Frédéric LEROUX

Directeur de Recherches, Université de Strasbourg, Rapporteur

Dr. Jacques EINHORN

Directeur de Recherches, Université de Grenoble, Directeur de Thèse

Dr. Bernard BESSIERES

Maître de Conférences, Université de Grenoble, Co-Encadrant de Thèse



Remerciements

Je tiens à remercier le Docteur Jeanne Crassous de l'Université de Rennes et le Docteur Frédéric Leroux de l'Université de Strasbourg pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse en tant que rapporteurs de ce manuscrit, ainsi que le Professeur Jérôme Lacour de l'Université de Genève, en qualité d'examineur.

Je remercie à nouveau le Docteur Jeanne Crassous, ainsi que son équipe, pour les travaux d'analyse par dichroïsme circulaire réalisés sur nos composés, dans le cadre de la collaboration entre nos deux laboratoires.

J'adresse également mes remerciements au Département de Chimie Moléculaire et leurs directeurs successifs, Professeurs Pascal Dumy et Serge Cosnier, pour m'avoir attribué le financement nécessaire à la conduite de ces travaux au sein du laboratoire SERCO, de même que je remercie l'Université Joseph Fourier de Grenoble et le CNRS.

Je remercie chaleureusement les Docteurs Jacques Einhorn et Bernard Bessières pour m'avoir dirigé et encadré au cours de ces trois années. Votre vision, vos conseils et votre complémentarité ont été pour moi des atouts majeurs pour la réussite de ce projet. Vous avez su m'accompagner au quotidien, à la fois en m'encourageant dans les moments difficiles et en me félicitant des bons résultats, mais aussi en étant parfois ferme face à mes obstinations et mes mouvements d'humeur. Si ces travaux ont été reconnus de qualité, c'est à vous deux que je le dois.

Je tiens à adresser ma reconnaissance aux personnels administratifs et techniques ainsi qu'aux services d'analyse du DCM, grâce à qui les travaux de recherche peuvent être réalisés dans les meilleures conditions. Je remercie particulièrement mes collaborateurs les plus proches, Béatrice et Christian, pour le temps et l'énergie qu'ils m'ont consacré, ainsi que leur grande sympathie au quotidien.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble des personnels permanents du DCM, en particulier de l'équipe CIRE1 avec qui j'ai cohabité pendant ma première année, mais surtout

de l'équipe SERCO : Andrew, Jean-François, Philippe, Alice, Jean-Pierre, Sébastien, Jean-Noël, Frédéric, Nadia, Sandrine, Jérôme, Pascale, Véronique, Pierre-Yves et bien évidemment Florian. Chacun d'entre vous aura marqué mon parcours à travers une aide, un soutien, un sourire, ou tellement plus encore (notamment le dernier cité...). Bien sûr je n'oublie pas Martine et Pierre-Marc : votre accueil et votre gentillesse auront rendu bien plus agréable le temps passé au laboratoire (et à la salle café).

Je remercie également les membres non-permanents du DCM, passés ou présents, avec qui j'ai partagé mon quotidien durant quelques mois ou plusieurs années : Amélie, Anushree, Pierre, Marie, Cyrille, Julien S., Rémi V., Charlie, Flavien, Aude, sans oublier les stagiaires (Mathilde, Rémi P., Nicolas, Marius). Je tiens à souhaiter bon courage au trio infernal Pauline, Marta et Jubo, vous êtes de sacrés personnages et vous fait confiance pour perpétuer cet esprit de grand n'importe quoi au laboratoire. Rémi, Simon, Emilien et Frédéric, je vous dois enfin bien plus que des remerciements. Vous avez tous votre caractère, votre grain de folie, j'imagine que moi aussi, et c'est pour ça que nous avons pu partager tant de choses, que ce fût des repas, des cafés, des débats ou des soirées... Ces années auront été une immense aventure humaine à vos côtés et ça n'est sûrement pas un titre de docteur qui y mettra fin.

Je tiens à remercier toute ma famille, ainsi que Philippe et Isabelle, pour leurs encouragements et leur fierté. Merci à mes parents d'avoir toujours fait en sorte que mes études se déroulent selon mes choix et mes ambitions. Je vous en serai à jamais reconnaissant.

Enfin, Morgane, merci à toi pour ton soutien, tes sacrifices et ta compréhension durant ces trois années. Merci pour ton amour inconditionnel. Je t'aime.

Sommaire

Introduction.....15

Chapitre 1. Oxydations de substrats organiques utilisant l'oxygène moléculaire19

I. Réactions d'oxydation : mise en contexte.....	21
I.1. Procédé de Hock.....	21
I.2. Production d'acide adipique à partir du cyclohexane	22
I.3. Problématique	24
II. Utilisation de l'oxygène moléculaire	24
II.1. Réactions avec l'oxygène triplet.....	25
III. Oxydations aérobies catalysées par le NHPI.....	30
III.1. Le radical PINO et autres radicaux <i>N</i> -oxyles	30
III.2. Oxydations aérobies de substrats organiques catalysées par NHPI.....	38
IV. Réactivité des analogues du NHPI	49
IV.1. <i>N</i> -hydroxyimides modifiés ou multiples	50
IV.2. Analogues substitués sur la partie aromatique	52
IV.3. Analogues polyaromatiques	56
IV.4. Analogues chiraux.....	62
V. Conclusion	67

Chapitre 2. Synthèse d'analogues silylés du NHPI69

I. Stratégie initiale.....	71
I.1. Fonctionnalisation directe du noyau <i>ortho</i> -phtalique.....	72
I.2. Suite de la stratégie de synthèse.....	80
I.3. Récapitulatif	81
II. Bis- <i>ortho</i> -métallation / silylation d'acides phtaliques	82
II.1. Réactions préliminaires et mise en place du protocole	82
II.2. Variations des conditions réactionnelles.....	85
II.3. Synthèse d'anhydrides phtaliques silylés diversement substitués	90
III. Suite de la synthèse.....	93
III.1. Essais de bis- <i>ipso</i> -iododésilylation de l'anhydride 117.....	93
III.2. Valorisation des anhydrides.....	95
IV. Conclusion.....	97

Chapitre 3. Synthèse d'analogues polyaromatiques du NHPI *via* des réactions de cyclotrimérisation [2+2+2]99

I. Stratégie de synthèse	101
II. Présentation de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] intramoléculaire	104
II.1. Généralités sur la cyclotrimérisation d'alcyne	104
II.2. Cyclotrimérisation totalement intramoléculaire.....	107
III. Résultats et discussions	110

III.1. Voie triyne.....	110
III.2. Voie ène-diyne.....	116
III.3. Diversification des substrats.....	122
IV. Conclusion.....	139

Chapitre 4. Etude de tétraarylphtalimides atropoisomériques : vers de nouveaux catalyseurs chiraux141

I. Introduction	143
I.1. Phtalimides chiraux en série naphtalénique	144
I.2. Phtalimides chiraux en série acénaphténiq.....	146
I.3. Fonctionnalisation des diphénolphtalimides	147
II. Synthèse de tétraarylphtalimides chiraux	149
II.1. Accès au diphénolphtalimide <i>trans</i> -224a racémique.....	149
II.2. Dédoublment des énantiomères <i>trans</i> -224a	151
II.3. Isomérisation en milieu basique.....	152
III. Etude approfondie de l'atropoisomérisation des diphénolphtalimides.....	153
III.1. Existence de liaisons hydrogènes intramoléculaires.....	153
III.2. Etude cinétique d'atropoisomérisation	154
IV. Détermination des configurations absolues des diphénolphtalimides par dichroïsme circulaire	161
IV.1. En série naphtalénique.....	162
IV.2. En série acénaphténiq.....	162
IV.3. En série tétraaromatique.....	164
IV.4. Conclusion sur les configurations absolues.....	165
V. Conclusion	165

Chapitre 5. Etude des propriétés des nouveaux composés en catalyse d'oxydation aérobie167

I. Essais de catalyse de l'oxydation aérobie de l'indane	169
I.1. Premier criblage sur la réaction classique	169
I.2. Second criblage : réaction à l'échelle micromolaire	170
I.3. Analyse des résultats des premiers criblages	171
I.4. Etude cinétique.....	172
II. Essais de catalyse de l'oxydation aérobie du fluorène.....	175
III. Conclusion	177

Conclusion et perspectives179

Partie Expérimentale - Experimental Section183

General.....	185
Chapter 2.....	186
Bis- <i>ortho</i> -silylation of phthalic acid.....	186
Preparation of phthalic silylester	190
Conversion of anhydride to <i>N</i> -hydroxyimide	190
Chapter 3.....	195

Sonogashira coupling	195
Phenol protection reaction.....	199
<i>Ips</i> o-protodesilylation.....	200
Phenol deprotection reaction	202
Double esterification.....	203
<i>Ips</i> o-iododesilylation	208
[2+2+2] Cyclotrimerization.....	209
Conversion of dilactone to <i>N</i> -hydroxyimide	210
Chapter 4.....	212
Conversion of dilactone to phthalimide.....	212
Double esterification with tryptophane derivative	213
Saponification.....	214
Chapter 5.....	216
Classical aerobic oxidation of indane.....	216
Micromolar scale aerobic oxidation of indane	216
Aerobic oxidation of fluorene.....	217
Annexes	219
Annexe 1 : Données cristallographiques détaillées de la dilactone 138a	221
Annexe 2 : Rapport d'étude de dichroïsme circulaire par Dr. Jeanne Crassous	233
Bibliographie	239

Abréviations

ADA	Acide acétylène dicarboxylique
AIBN	Azobisisobutyronitrile
APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization / Ionisation chimique à pression atmosphérique
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
atm	Atmosphère
ATR	Attenuated Total Reflection / Réflexion totale atténuée
BDE	Bond Dissociation Energy / Energie de dissociation de liaison
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyl
br	Broad signal / signal large
brsm	Based on Recovered Starting Material / Basé sur le réactif récupéré
C	Concentration
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
Cat.	Catalytique
Cata.	Catalyseur
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
Conv.	Conversion
Cp	Cyclopentadiène
d	Doublet
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCI	Desorption Chemical Ionization / Ionisation par désorption chimique
DCU	Dicyclohexylurée
dd	Doublet de doublet
DEAD	Diazodicarboxylate d'éthyle
DMAD	Acétylène dicarboxylate de diméthyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMG	Groupe directeur pour la métallation
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dt	Doublet de triplet
E	Electrophile
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
eq	Equilibre
éq	Equivalent
ESI	ElectroSpray Ionization / Ionisation par électrospray
FID	Flame Ionization Detector / Détection par ionisation de flamme
GC	Gas chromatography / Chromatographie en phase gazeuse
GP	Groupe protecteur
h	Constante de Planck ($h \approx 6,63 \cdot 10^{-34}$ J.s)
HFA	1,1,1,3,3,3-Héxafluoroacétone

HMDS	1,1,1,3,3,3-Héxaméthylidisilazane
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
HPLC	High Performance Liquid Chromatography / Chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry / Spectroscopie de masse à haute résolution
Init.	Initiateur
IR	Infra-Rouge
k	Constante cinétique de réaction
K	Constante thermodynamique de réaction
k_B	Constante de Boltzmann ($k_B \approx 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$)
LDA	Diisopropylamidure de lithium
M	Moles par litre
m	Multiplet
m.p.	Point de fusion
MCBA	Acide <i>mé</i> ta-chlorobenzoïque
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MOM	Méthoxyméthyle
MS	Mass Spectrometry / Spectrométrie de Masse
MW	Micro-ondes
NAPI	<i>N</i> -hydroxyacétoxyphthalimide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
nd	Non déterminé
NDHPI	<i>N,N'</i> -dihydroxypyromellitimide
neg	Négatif
NHDAPI	<i>N</i> -hydroxydiphénylacénaphthophtalimide
NHDPPI	<i>N</i> -hydroxy-3,6-diphénylphtalimide
NHNPI	<i>N</i> -hydroxynaphtalimide
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphtalimide
NHS	<i>N</i> -hydroxysaccharine
NHTPPI	<i>N</i> -hydroxytétraphénylphtalimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
PCC	Chlorochromate de pyridinium
Pdt	Produit
PINO	Phtalimide- <i>N</i> -oxyle
ppm	Part per million / Parties par million
PS	Produit Secondaire
q	Quadruplet
qt	Quintuplet
R	Constante des gaz parfaits ($R \approx 8,31 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)
R^2	Coefficient de corrélation
Rdt	Rendement
Réf.	Référence
R_f	Rapport frontal

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
R _t	Retention time / Temps de rétention
s	Singulet
T	Température
t	Temps
t	Triplet
TA	Température Ambiante
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>Tert</i> -butyl-diméthylsilyle
TEMPO	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-oxyle
TEMPO-H	2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-ol
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THICA	Acide <i>N,N',N''</i> -trihydroxyisocyanurique
TIPS	Triisopropylsilyle
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMP	Tétraméthylpipéridine
TMS	Triméthylsilyle
TOF	Turnover factor / Facteur de rotation
TON	Turnover number / Nombre de rotations
TPPINO	Tétraphénylphtalimide- <i>N</i> -oxyle
Ts	Tosyle
UV	Ultra-violet
Δ	Chauffage conventionnel
δ	Déplacement chimique
ΔG [‡]	Enthalpie libre d'activation
ΔH [‡]	Enthalpie d'activation
ΔS [‡]	Entropie d'activation

A ma p'tite Mamy.

Introduction

Parmi les nombreuses réactions chimiques connues, l'oxydation tient une place prépondérante. Au laboratoire, le chimiste peut y faire appel à tout moment lors d'une synthèse multi-étapes. Dans la nature, de nombreuses enzymes sont capables d'oxyder des substrats très variés. Enfin, l'oxydation est fréquemment utilisée dans l'industrie, notamment pour la transformation à grande échelle de dérivés du pétrole en composés de grand intérêt. Cependant, beaucoup de procédés industriels d'oxydation requièrent l'utilisation d'oxydants à base de métaux toxiques, tandis que certains rejettent des gaz à effet de serre en très grande quantité. Pour s'inscrire dans une logique de développement durable, il est nécessaire de réfléchir à de nouvelles méthodes axées vers des oxydations plus « vertes ».

L'oxygène moléculaire présente les avantages de la disponibilité, de l'économie d'atomes et de la formation d'eau comme principal sous-produit de la réaction. Il est cependant peu réactif et nécessite un catalyseur pour accélérer son interaction avec le substrat à oxyder. Depuis plus de 15 ans, le *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) est reconnu comme capable de tenir ce rôle, pour l'oxydation de composés variés en présence de dioxygène. Malgré ses nombreuses applications notamment industrielles, le NHPI souffre d'un certain manque d'efficacité ainsi que de la nécessité d'être introduit en quantités importantes et avec un initiateur.

Notre groupe a donc travaillé à la préparation et à l'étude d'analogues du NHPI, pour la découverte de catalyseurs d'oxydation aérobie plus performants. De plus, des composés atropoisomériques ont montré des activités intéressantes en catalyse asymétrique.

Ce travail de thèse s'inscrit dans la continuité de ces recherches, avec la mise en place de nouvelles méthodologies de synthèse d'analogues hautement substitués du NHPI, qui sont autant de catalyseurs potentiels d'oxydation aérobie et dont l'activité sera évaluée.

Chapitre 1.
Oxydations de substrats organiques
utilisant l'oxygène moléculaire

I. Réactions d'oxydation : mise en contexte

Les réactions d'oxydation tiennent une place prépondérante dans la chimie organique, que ce soit à l'échelle du laboratoire ou dans l'industrie. La grande majorité des substrats organiques, dérivés du pétrole ou précurseurs de produits naturels complexes, possèdent des sites oxydables et la plupart des synthèses multi-étapes contient au moins une étape d'oxydation. La communauté scientifique chimique s'est toujours intéressée à ce sujet et on remarque depuis 30 ans que d'importants efforts ont été faits avec la découverte de procédés toujours plus efficaces, notamment grâce à l'utilisation d'espèces catalytiques.

Cependant, de nouvelles contraintes sont apparues dans le même temps, avec l'éclosion du concept de « chimie verte ». Ainsi, le rendement et la sélectivité ne sont plus les seuls critères à optimiser, il faut également considérer l'économie d'atomes, la toxicité des espèces mises en jeu et produites, les quantités de catalyseurs introduits, la sécurité des procédés, etc.¹ Un aperçu des méthodes industrielles actuelles d'oxydation nous permettra de comprendre que certains principes environnementaux ne sont pas forcément respectés.

I.1. Procédé de Hock

Le phénol est un composé de grand intérêt dans l'industrie chimique, avec des applications variées telles que la production de plastiques (résines phénoliques, bisphénol A, ...) ou la synthèse de composés biologiquement actifs. Il est essentiellement le résultat d'un processus de dérivatisation du benzène appelé le procédé de Hock, responsable de 95% de la production mondiale, pour un volume de 7 millions de tonnes en 2003.² Découvert par Hock et Lang en 1944,³ il se déroule selon trois étapes (Schéma 1-1) :⁴

- L'alkylation de Friedel-Crafts du benzène par le propylène, en phase gazeuse ou liquide, catalysée par un acide de Lewis, produit du cumène.
- L'oxydation à l'air du cumène en peroxyde de cumène **4** a lieu en milieu aqueux carbonaté, avec une conversion moyenne du cumène de 35-40% pour limiter les réactions secondaires.

¹ Sheldon, R. A., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.

² Weber, M.; Weber, M.; Kleine-Boymann, M., In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

³ Hock, H.; Lang, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 257–264.

⁴ Weissermel, K.; Arpe, H.-J., *Industrial organic chemistry important raw materials and intermediates*; Second, Revised and Extended ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 1993, pp. 333-379.

➤ En présence d'acide sulfurique, le peroxyde de cumène se coupe en phénol et acétone.

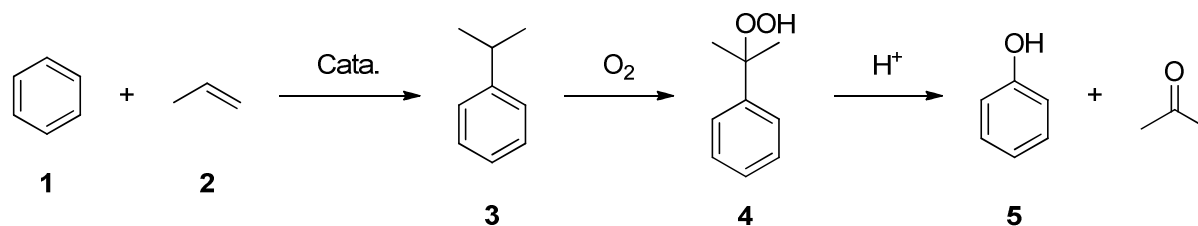


Schéma 1-1. Procédé de Hock pour la production de phénol et d'acétone.

Ce procédé est efficacement utilisé dans l'industrie depuis les années 1950, car il s'effectue dans des conditions relativement douces (milieux aqueux, pressions maximales de 10 bar d'oxygène, températures maximales de 130°C), sans catalyseur métallique la plupart du temps et s'adapte bien aux très grandes échelles. De plus l'étape d'oxydation utilise l'oxygène moléculaire (nous verrons par la suite quel peut être son rôle). Cependant, son inconvénient majeur réside dans la formation équimolaire d'acétone et de phénol. Même si l'acétone est un solvant très courant, la demande mondiale doit être au moins égale à celle du phénol. Depuis les années 1980, les fluctuations du marché de l'acétone ont motivé des recherches pour des méthodes d'oxydation produisant uniquement du phénol à partir du benzène (l'acétone peut par exemple être plus simplement formée par oxydation du propylène selon le procédé Wacker), dans le respect du principe d'économie d'atomes, mais aucune solution n'a vraiment remplacé le procédé de Hock à ce jour.⁵

I.2. Production d'acide adipique à partir du cyclohexane

Un autre procédé industriel classique d'oxydation est celui de l'obtention d'acide adipique à partir du cyclohexane. La production mondiale en acide adipique s'est élevée à 2,8 million de tonnes en 2006. Il est utilisé principalement (63% de sa consommation) en tant que précurseur du Nylon 6,6.⁶ Les nylons sont des polymères synthétiques très connus, essentiellement destinés à la fabrication de fibres pour de nombreux vêtements. L'un des deux principaux produits, le Nylon 6,6, est fabriqué par réaction entre l'acide adipique et l'1,6-diaminohexane.

L'acide adipique **9** résulte de l'oxydation du cyclohexane, en une ou plusieurs étapes. Le Schéma 1-2 montre le procédé de production de l'acide adipique tel que breveté et utilisé encore aujourd'hui dans des entreprises telles que BASF, Bayer, Du Pont, etc.

⁵ Wittcoff, H.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*; 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2004, pp. 269-284.

⁶ Cavani, F.; Teles, J. H., *ChemSusChem* **2009**, 2, 508–534.

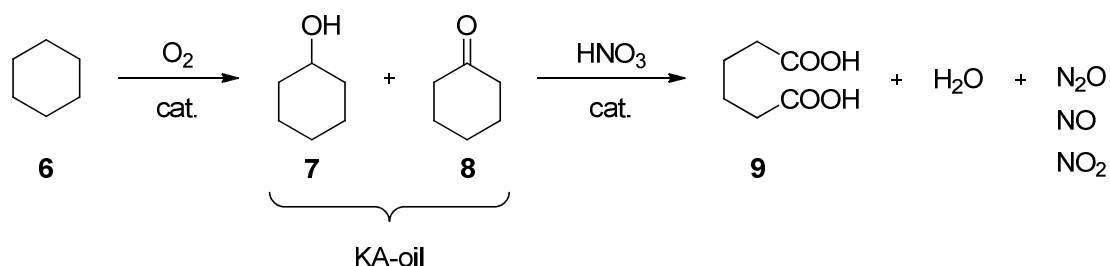


Schéma 1-2. Production de l'acide adipique à partir du cyclohexane.

La première étape consiste en l'oxydation du cyclohexane en un mélange de cyclohexanol **7** et cyclohexanone **8** appelé KA-oil (pour « ketone/alcohol oil »). Elle se passe sous une pression d'air comprise entre 8 et 15 bars, avec une température de 125-165°C, en présence de sels de cobalt ou de manganèse. La réaction est arrêtée à un taux de conversion de 10-12% du cyclohexane seulement, pour conserver une sélectivité en KA-oil au-dessus de 80% vis-à-vis des produits secondaires (acides glutarique et succinique principalement). Le cyclohexane non consommé est recyclé et le KA-oil est obtenu par distillation, avec une pureté de 99,5% et un ratio alcool / cétone souvent équimolaire.

La seconde étape est une autre oxydation, à partir du mélange KA-oil, en présence d'acide nitrique à 50-65% et de catalyseurs de type vanadate d'ammonium (NH_4VO_3) et nitrate de cuivre ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$), à une température de 50-80°C et sous pression atmosphérique. La sélectivité en acide adipique **9** s'élève à 96%, mais la conversion nécessaire à ce résultat est encore une fois très faible (12%).

Au regard des résultats en matière de sélectivité, ce procédé est efficace. Or son bilan énergétique et environnemental n'est pas en accord avec les principes de la chimie verte. Tout d'abord les faibles conversions observées impliquent des étapes supplémentaires lourdes de séparation des produits formés et des réactifs à recycler. Ensuite la seconde étape utilise de l'acide nitrique comme oxydant, ce qui produit des oxydes d'azotes, gaz polluants et toxiques notables, en quantités stœchiométriques. Par exemple, pour un kg d'acide adipique produit, 0.32kg de protoxyde d'azote est rejeté, ce dernier étant un gaz à fort effet de serre impliqué dans le réchauffement climatique. Il a été estimé qu'en 1997, aux Etats-Unis, ce procédé avait été à lui seul à l'origine de 10% du total des émissions de protoxyde d'azote de provenance humaine.⁷

⁷ Wittcoff, H.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*; 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2004, pp. 285-294.

I.3. Problématique

Les deux procédés présentés ici ne sont pas des cas isolés ; la plupart des méthodes d'oxydation à l'échelle industrielle ne satisfait pas les principes de la chimie verte. En ce qui concerne les oxydants, ils sont variés : acide nitrique, peroxyde d'hydrogène,⁸ systèmes métalliques tels que les permanganates,⁹ et enfin l'oxygène de l'air qui est de plus en plus souvent mis à profit. Même si des efforts ont été portés à l'amélioration des réactions d'oxydation à l'échelle du laboratoire, il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'oxydation applicables au domaine industriel.

II. Utilisation de l'oxygène moléculaire

Pour remplir le rôle de l'oxydant lors d'une oxydation, il convient de considérer en premier lieu le dioxygène O₂, aussi appelé oxygène moléculaire, puisqu'il est omniprésent dans l'atmosphère. Walling souligne son importance en expliquant qu' « *à travers la respiration, sa réaction avec les molécules organiques entretient la vie et, à travers la combustion, nous fournit chaleur et énergie.* »¹⁰ Recupero et Punta ajoutent que « *grâce à des réactions contrôlées d'oxydation de molécules organiques, l'oxygène soutient l'industrie chimique et également, vu le rôle de la chimie dans tous les secteurs de la vie, l'économie moderne.* »¹¹

A l'époque de l'avènement de la chimie verte, l'oxygène moléculaire présente, en plus de sa grande disponibilité, l'intérêt de l'économie d'atomes car les deux atomes d'oxygène sont impliqués dans les mécanismes des réactions d'oxydation, *via* les hydroperoxydes intermédiaires.

D'un point de vue structural, le dioxygène existe majoritairement sous la forme triplet, état paramagnétique et le plus stable. Se présentant comme un biradical que l'on peut noter •O-O• (Figure 1-1), il est très réactif vis-à-vis d'autres espèces radicalaires, mais pas du tout vis-à-vis des espèces organiques « classiques » car celles-ci sont diamagnétiques, en respect de la règle de conservation de spin de Wigner.¹² Sous excitation (E_{exc} = 94 kJ/mol), l'oxygène moléculaire peut se présenter à l'état singulet (diamagnétique), que l'on peut noter O=O, mais

⁸ (a) Sato, K.; Aokil, M.; Noyori, R., *Science* **1998**, 281, 1646–1647; (b) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K., *Chem. Commun.* **2003**, 1977.

⁹ Pour une revue sur l'utilisation industrielle de permanganates en tant qu'oxydant, voir : Singh, N.; Lee, D. G., *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5, 599–603.

¹⁰ Walling, C., In *Active Oxygen in Chemistry*; Chapman and Hall: London, 1995, p. 24.

¹¹ Recupero, F.; Punta, C., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800–3842.

¹² Doppel, R.; Gailer, K.; Wigner, E., *Phys. Z.* **1934**, 35, 336–337.

il revient rapidement à l'état triplet : son temps de demi-vie à température et pression ambiantes est de l'ordre de l'heure à l'état gazeux et de la nanoseconde en solution.¹³

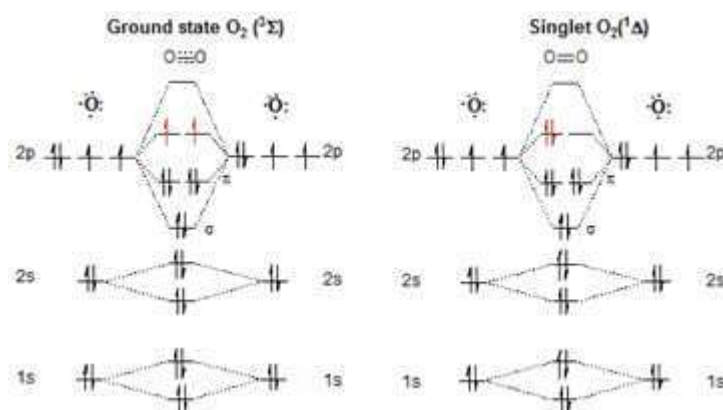


Figure 1-1. Diagramme orbitalaire des états de l'oxygène moléculaire.

L'oxygène singulet est intéressant pour la réactivité de sa liaison π . Il a notamment été utilisé dans des réactions de cycloadditions [2+2] ou [4+2] (Diels-Alder) ainsi que des ène-réactions.¹⁴

II.1. Réactions avec l'oxygène triplet

L'oxygène triplet est quant à lui très couramment utilisé dans des réactions d'oxydation : son caractère biradicalaire demande l'utilisation d'un initiateur. L'oxygène triplet peut avoir le rôle d'oxydant direct ou indirect.

II.1.a. Oxydant direct dans des réactions d'autoxydation

A hautes températures (> 250°C), les réactions de combustion sont des réactions d'oxydations d'hydrocarbures (saturés ou non) en présence d'O₂ via des coupures homolytiques de liaisons C-C ou C-H. Elles sont très exothermiques et produisent donc beaucoup d'énergie, comme dans les moteurs à explosion qui fonctionnent par exemple sur ce principe. A température ambiante ce processus d'oxydation est beaucoup plus difficile et fait souvent intervenir une irradiation lumineuse. Il s'agit du phénomène de l'autoxydation spontanée, qui forme des hydroperoxydes, mais selon un processus très lent à température ambiante (Schéma 1-3).

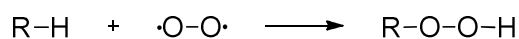


Schéma 1-3. Autoxydation spontanée.

¹³ Schweitzer, C.; Schmidt, R., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1685–1758.

¹⁴ Clennan, E. L.; Pace, A., *Tetrahedron* **2005**, 61, 6665–6691.

L'autoxydation est responsable de l'altération de nombreux produits de la vie courante tels que des plastiques, gommes, lubrifiants et surtout des aliments, auxquels il faut donc ajouter des antioxydants.¹⁵ Elle peut aussi être limitée par l'obscurité. Mais à l'inverse, le chimiste cherche à la provoquer et à la contrôler. Ainsi, en utilisant la lumière, un initiateur de radicaux (peroxydes, AIBN) ou un métal de transition (Co, Cu, Mn...), un radical R^\bullet est formé. Le mécanisme en chaîne est le suivant :

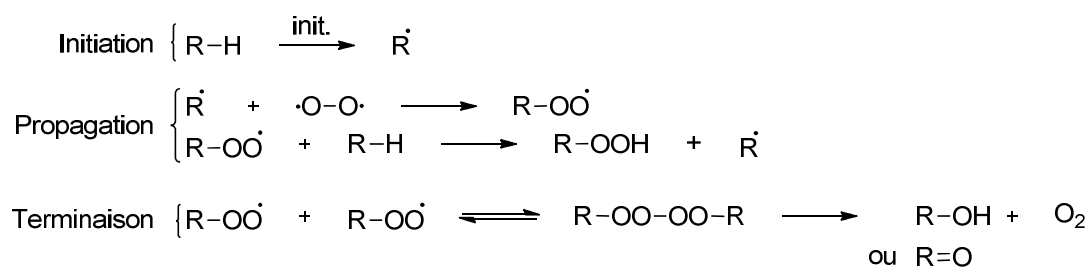


Schéma 1-4. Autoxydation avec initiateur.

Après sa formation lors de la réaction d'initiation, le radical R^\bullet est alors réactif vis-à-vis de l'oxygène triplet, pour produire selon un processus extrêmement rapide un radical peroxy $R-OO^\bullet$. Dans la seconde étape de propagation, ce dernier réagit avec une nouvelle molécule de substrat $R-H$ pour former un hydroperoxyde $R-OOH$ et un nouveau radical R^\bullet qui peut alors commencer un nouveau cycle de propagation. La réaction de terminaison consiste en une dimérisation de radicaux peroxy, formant une espèce tétraoxo qui se décompose facilement en composés oxygénés conjointement à une molécule de dioxygène.

La réaction d'autoxydation dans son ensemble souffre de problèmes de cinétique et de sélectivité, principalement dus à la faible réactivité du substrat $R-H$ vis-à-vis des radicaux peroxy, rendant la seconde étape de propagation lente et peu chimio- et/ou régiosélective.

Enfin, dans la plupart des cas (conditions, structures...), les hydroperoxydes formés se décomposent rapidement en produits d'oxydation d'intérêt.



Schéma 1-5. Décomposition des peroxydes

II.1.b. Oxydant indirect

L'oxygène moléculaire à l'état triplet peut également intervenir en tant qu'oxydant indirect dans des oxydations aérobies de substrats organiques. Son rôle est alors de réoxyder l'espèce active, la plupart du temps un métal, ou bien une enzyme en milieu biologique. Il agit

¹⁵ Smith, M.; March, J., *March's advanced organic chemistry reactions, mechanisms, and structure*; 6th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, 2007, pp. 967-970.

comme un accepteur de quatre électrons et de quatre protons, il n'y a pas de transfert direct d'atome d'oxygène au substrat.¹¹ L'eau est souvent le seul sous-produit (Schéma 1-6).¹⁶

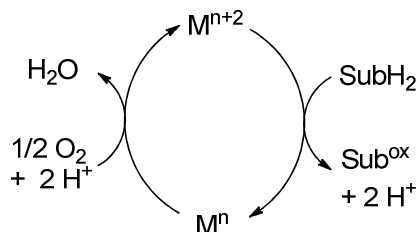


Schéma 1-6. Mécanisme général d'oxydation aérobie avec un métal.

Parmi les métaux possibles, on retrouve logiquement le palladium, le plus couramment utilisé en synthèse organique de nos jours, notamment pour la catalyse de réactions oxydantes et non-oxydantes.¹⁷ Une des applications dans le domaine industriel les plus connues est le procédé Wacker, utilisé depuis plus de 50 ans.¹⁸ Il permet la formation d'acétaldéhyde **13** à partir de l'éthylène, en présence d'oxygène de l'air et d'un couple de catalyseurs PdCl₂ / CuCl₂. D'un point de vue mécanistique, l'oxygène moléculaire oxyde le Cu^I en Cu^{II}, ce dernier oxydant le Pd⁰ en Pd^{II}. C'est en réalité une molécule d'eau qui transfère son atome d'oxygène à l'éthylène pour former le produit d'oxydation (Schéma 1-7).¹⁹

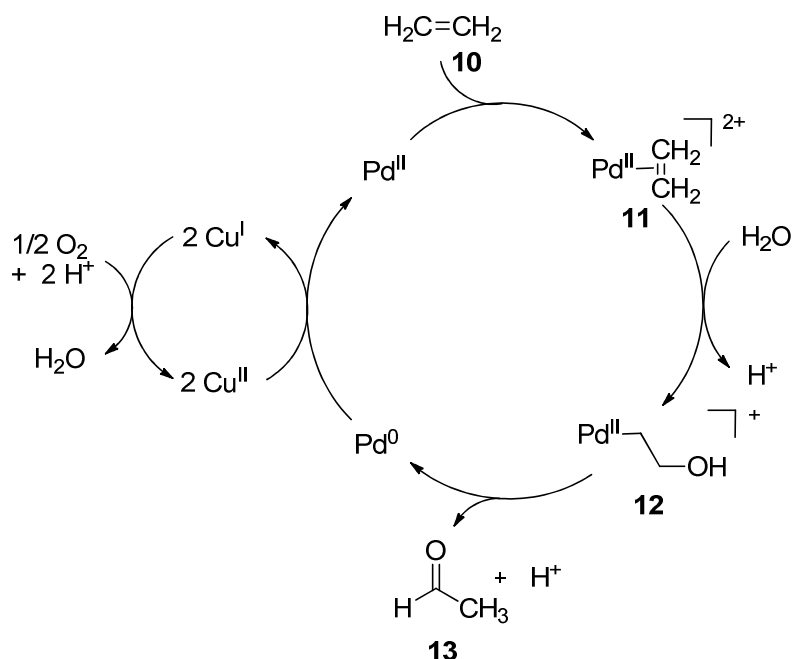


Schéma 1-7. Cycle catalytique du procédé Wacker.

¹⁶ Stahl, S. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420.

¹⁷ Stahl, S. S., *Science* **2005**, *309*, 1824–1826.

¹⁸ (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H., *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; (b) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 80–88.

¹⁹ Piera, J.; Bäckvall, J.-E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506–3523.

Avec un volume annuel de production de 2 millions de tonnes, l'acétaldéhyde est un précurseur majeur pour la fabrication d'acide acétique et d'acétate d'éthyle. Environ 85% de la production mondiale d'acétaldéhyde est assurée par le procédé Wacker.²⁰ Or, même si celui-ci présente de bons résultats (sélectivité de 94% en acétaldéhyde), son inconvénient majeur réside dans l'utilisation de CuCl_2 , espèce très corrosive et toxique qui contamine les rejets liquides. De plus, des réactions secondaires de chloration peuvent avoir lieu, surtout sur des oléfines plus lourdes, ce qui empêche l'extension du procédé à ces dernières.²¹

Dans les années 1980, Barton a développé plusieurs systèmes métalliques, appelés les systèmes de Gif, pour l'oxydation aérobie d'hydrocarbures saturés. Inspiré par les processus biologiques d'oxydation (mono-oxygénases telles que le cytochrome P450), les premiers systèmes étaient à base de fer en poudre, acide acétique et sulfure de sodium (Gif^{I}) ou sulfure d'hydrogène (Gif^{II}).²² Les réactions avaient lieu dans la pyridine, sous atmosphère de dioxygène, et s'appliquaient par exemple à l'oxydation de l'adamantane **14**. L'ajout de ligands du fer et d'autres métaux tels que le zinc (Gif^{IV})²³ intervint par la suite pour une forte augmentation de l'activité catalytique (Schéma 1-8). Enfin, Barton améliora ces systèmes (GO et GoAgg) et les étendit à la fonctionnalisation de substrats hydrocarbonés variés.²⁴

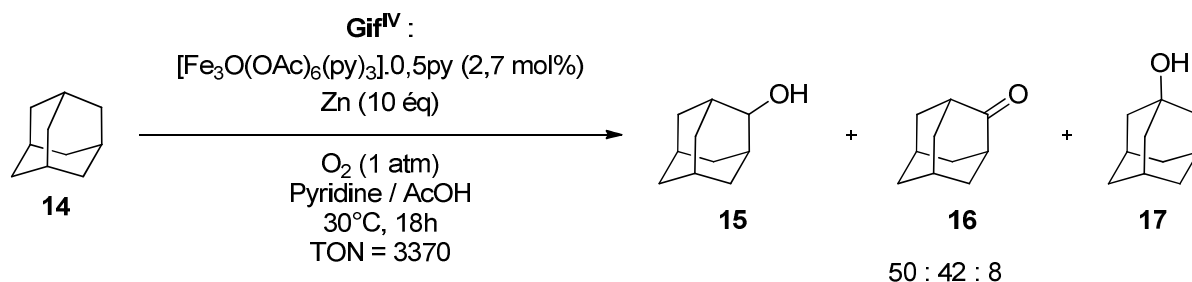


Schéma 1-8. Oxydation aérobie de l'adamantane par le système Gif^{IV} .

Dans les systèmes découverts par Barton, l'oxygène moléculaire interagit directement avec un métal pour former une espèce oxo-métallique intermédiaire, qui transfère ensuite cet atome d'oxygène au substrat. De manière analogue, Murahashi a développé divers systèmes métalliques permettant l'oxydation aérobie d'alcane en présence d'une quantité stoechiométrique d'un aldéhyde (Schéma 1-9).

²⁰ Hagen, J., *Industrial catalysis a practical approach*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

²¹ Botas, J. A.; Bravo, M.; Escola, J. M.; García, P., *J. Mater. Cycles Waste Manage.* **2006**, 8, 122–125.

²² (a) Barton, D. H. R.; Gastiger, M. J.; Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 41; (b) Barton, D. H. R.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1979–1982.

²³ Barton, D. H. R.; Boivin, J.; Gastiger, M.; Morzycki, J.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Ozbalik, N.; Schwartzentruber, K. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 947–955.

²⁴ Barton, D. H. R.; Doller, D., *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 504–512.

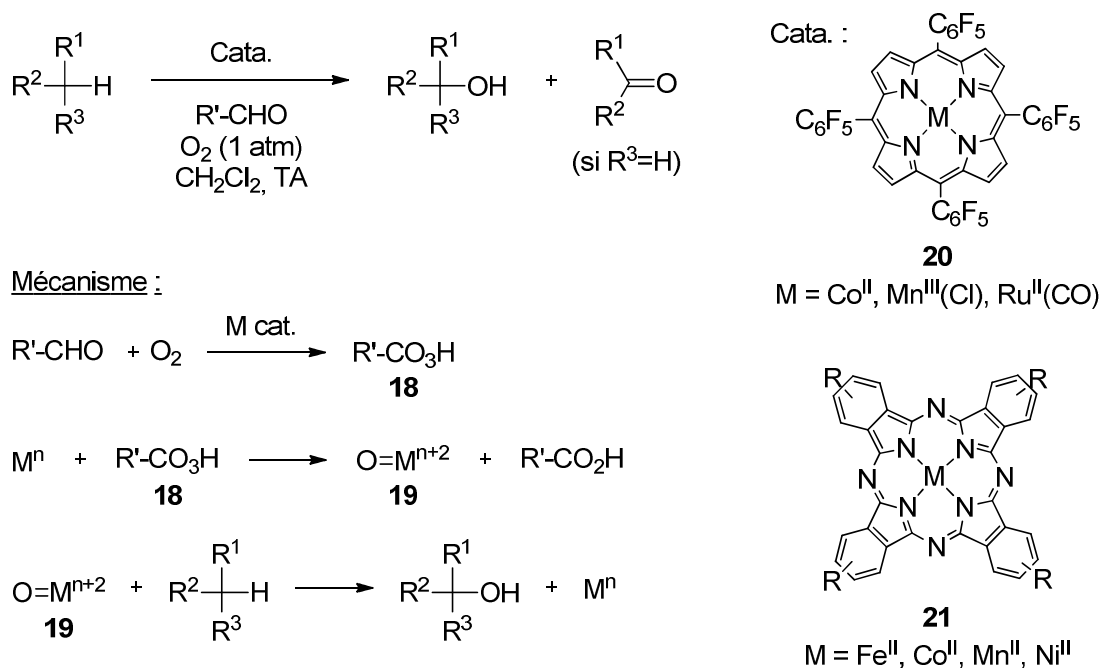


Schéma 1-9. Oxydation aérobie d'alcanes catalysée par des systèmes métalliques en présence d'aldéhyde.

Les substrats testés sont des alcanes classiques tels que le cyclohexane, le cyclooctane, l'adamantane ou encore l'indane. Les proportions alcool / cétone varient selon les systèmes catalytiques métalliques. Ces derniers sont divers :

- fer en poudre, Fe(OAc)₃, FeCl₃·6H₂O, RuCl₃·nH₂O, RuCl₂(PPh₃)₃,²⁵
- CuCl₂ accompagné d'éther couronne (18-crown-6),²⁶
- des complexes métalloporphyrine (**20**) de cobalt, manganèse ou ruthénium,²⁷
- des complexes métalliques avec des phthalocyanines (**21**), notamment chlorés.²⁸

Dans le mécanisme proposé (Schéma 1-9), l'aldéhyde a pour rôle le transfert d'un atome d'oxygène au métal. Après être oxydé en peracide **18** par O₂, il oxyde à son tour le métal pour donner l'espèce oxo-métallique **19**. Cette dernière interagit ensuite avec le substrat pour produire l'alcool et régénérer le métal. Les activités catalytiques de certains systèmes sont intéressantes, avec des TON pouvant aller jusqu'à 18000.²⁶

De nombreux autres exemples d'oxydation aérobie catalysée par un système métallique (un ou plusieurs métaux, voire des polyoxométallates)²⁹ existent, mais en dehors du procédé Wacker, leurs applications se limitent au laboratoire et ne permettent pas une

²⁵ Murahashi, S.; Oda, Y.; Naota, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7913–7914.

²⁶ Komiya, N.; Naota, T.; Murahashi, S.-I., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1633–1636.

²⁷ Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Komiya, N., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8059–8062.

²⁸ Murahashi, S.-I.; Zhou, X.-G.; Komiya, N., *Synlett* **2003**, 0321–0324.

²⁹ Neumann, R., In *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp. 223–251.

extension vers des oxydations aérobies sélectives, efficaces et non polluantes pour la production industrielle.

III. Oxydations aérobies catalysées par le NHPI

Comme on l'a vu, l'oxydation aérobie est un procédé très utilisé pour la production industrielle de composés oxygénés de tous genres à partir de dérivés du pétrole. Or ces oxydations aérobies en phase liquide présentent de nombreuses limitations, la principale étant le manque d'efficacité, ce qui nécessite l'utilisation fréquente de températures élevées mais induit en contrepartie des problèmes de sélectivité. Des méthodes d'oxydation plus douces, plus sélectives et plus respectueuses de l'environnement doivent donc être développées.

C'est dans ce contexte que de nombreux travaux ont été menés pour l'étude et le développement du *N*-hydroxyphthalimide (NHPI). Découvert il y a 35 ans, il est utilisé depuis les années 1990 pour ses propriétés catalytiques d'oxydations aérobies. Sa forme réactive est le radical phthalimide-*N*-oxyle (PINO), généré *in situ* à partir du NHPI en présence ou non d'initiateur (Schéma 1-10). Il permet la formation de radicaux carbonés à partir d'hydrocarbures, qui seront par la suite réactifs avec l'oxygène moléculaire sous sa forme triplet pour aboutir aux produits d'oxydation souhaités.

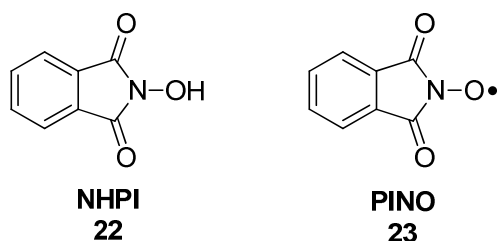


Schéma 1-10. NHPI et sa forme active, le radical PINO.

III.1. Le radical PINO et autres radicaux *N*-oxyles

III.1.a. Energies de dissociation de liaisons (BDE)

Dans le but d'étudier le système catalytique dans lequel le radical PINO est impliqué, il convient de s'intéresser à l'énergie de dissociation de la liaison O-H de son précurseur, le NHPI.

En 2003, les équipes de Minisci³⁰ et d'Espenson³¹ ont rapporté presque simultanément des valeurs de BDE déterminées par RPE, pour des hydroxylamines diversement substituées. On remarque la présence de TEMPO-H **25**, précurseur du radical TEMPO, catalyseur très connu pour l'oxydation d'alcools primaires en aldéhydes.³² D'autres études sur le NHPI rapportées par la suite viennent compléter le tableau suivant :


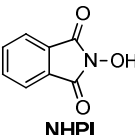

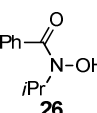
Substrat		BDE (kcal/mol)	Réf.	Substrat	Méthode/Solvant	BDE (kcal/mol)	Réf.
	1	68,1	31		5 RPE <i>t</i> BuOH	88,1 ± 0,6	30
	2	69,6	33		6 RPE AcOH	89,7 ± 2	31
TEMPO-H 25	3	69,9	31		7 RPE CH ₃ CN	88,1	34
	4	81,3	31		8 Upgraded DFT (phase gaz)	81,2	35
					9 G3B3 (phase gaz)	83,4 ± 0,1	36

Tableau 1-1. Energies de dissociation de liaisons O-H d'hydroxylamines ou d'oximes substituées.

On remarque quelques variations des valeurs de BDE pour le NHPI (entrées 5 à 9 du Tableau 1-1), qui ont souvent été discutées.³⁵ Les valeurs expérimentales restent cependant assez proches.

Plusieurs effets se combinent pour expliquer la BDE élevée pour le NHPI, par comparaison au TEMPO-H (entrées 2 et 3 du Tableau 1-1) par exemple :

➤ La présence de groupements carbonyles contribue à la stabilisation du NHPI par formation de liaisons hydrogène et occurrence de formes mésomères, ce qui n'est pas le cas avec le TEMPO-H :

³⁰ Amorati, R.; Lucarini, M.; Mugnaini, V.; Pedulli, G. F.; Minisci, F.; Recupero, F.; Fontana, F.; Astolfi, P.; Greci, L., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1747–1754.

³¹ Koshino, N.; Cai, Y.; Espenson, J. H., *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4262–4267.

³² Montanari, F.; Quici, S.; Henry-Riyad, H.; Tidwell, T. T.; Studer, A.; Vogler, T., In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; Chichester, UK, 2007.

³³ Mahoney, L. R.; Mendenhall, G. D.; Ingold, K. U., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8610–8614.

³⁴ Annunziatini, C.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O.; Lucarini, M., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3431–3438.

³⁵ Hermans, I.; Jacobs, P.; Peeters, J., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 686.

³⁶ daSilva, G.; Bozzelli, J. W., *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 5760–5765.

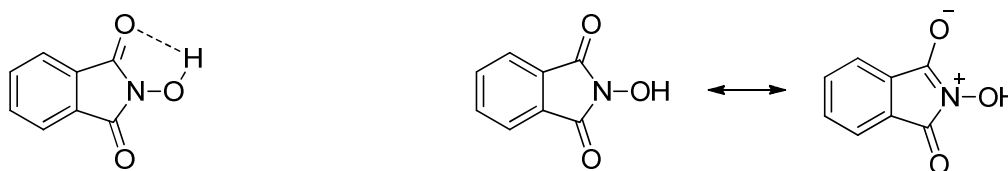
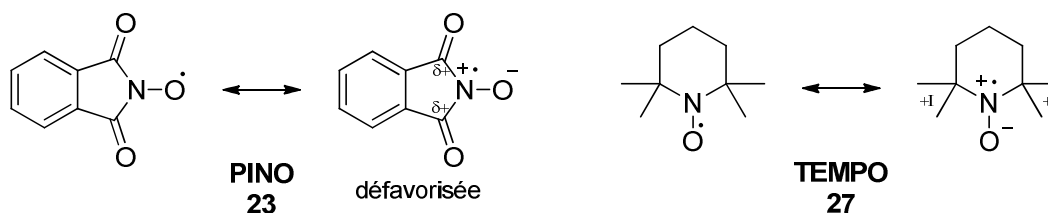


Schéma 1-11. Caractéristiques structurales de NHPI.

➤ Un radical *N*-oxyle peut s'écrire sous deux formes de résonance. Mais la forme radical cationique du PINO est peu favorisée à cause des groupements carbonyles attracteurs en α et α' , à l'inverse du radical TEMPO, thermodynamiquement plus stable grâce à ses groupements méthyles inductifs donneurs :

Schéma 1-12. Formes mésomères des radicaux *N*-oxyles.

Le rôle attendu du radical PINO est l'arrachement de l'hydrogène du site à oxyder. Les énergies de dissociation des liaisons C-H dépendent de leur environnement : les positions dites non-activées (hydrocarbures saturés) ont des BDE de l'ordre de 95-105 kcal/mol, tandis que l'activation par la proximité d'une insaturation ou d'un hétéroatome abaisse ces valeurs à 85-90 kcal/mol.³⁷ Avec une BDE de liaison O-H d'environ 88 kcal/mol, le radical PINO apparaît capable de l'abstraction d'hydrogène de sites activés selon une réaction légèrement exothermique ou athermique, alors qu'un substrat non activé demanderait un supplément d'énergie.³⁶ Cette sélectivité serait un avantage conséquent par rapport à l'autoxydation.

III.1.b. Mécanisme de l'oxydation aérobie par le PINO

On recense de nombreuses études théoriques³⁸ et cinétiques³⁹ sur le mécanisme de l'oxydation aérobie de substrats hydrocarbonés catalysée par le NHPI. Un mécanisme en chaîne proche de celui de l'autoxydation (Schéma 1-4) peut être proposé :

³⁷ Pour une liste des énergies de dissociation de liaisons C-H de nombreux substrats, voir : Brocks, J. J.; Beckhaus, H. D.; Beckwith, A. L. J.; Rüchardt, C., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1935–1943.

³⁸ (a) réf. 35; (b) Arnaud, R.; Milet, A.; Adamo, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1967–1972; (c) Hermans, I.; Vereecken, L.; Jacobs, P. A.; Peeters, J., *Chem. Commun.* **2004**, 1140; (d) Hermans, I.; Jacobs, P. A.; Peeters, J., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 251, 221–228; (e) Hermans, I.; Peeters, J.; Jacobs, P. A., *Top. Catal.* **2008**, 50, 124–132.

³⁹ Travaux d'Espenson *et coll.* : (a) réf. 31; (b) Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9364–9370; (c) Cai, Y.; Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H., *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 238–243.

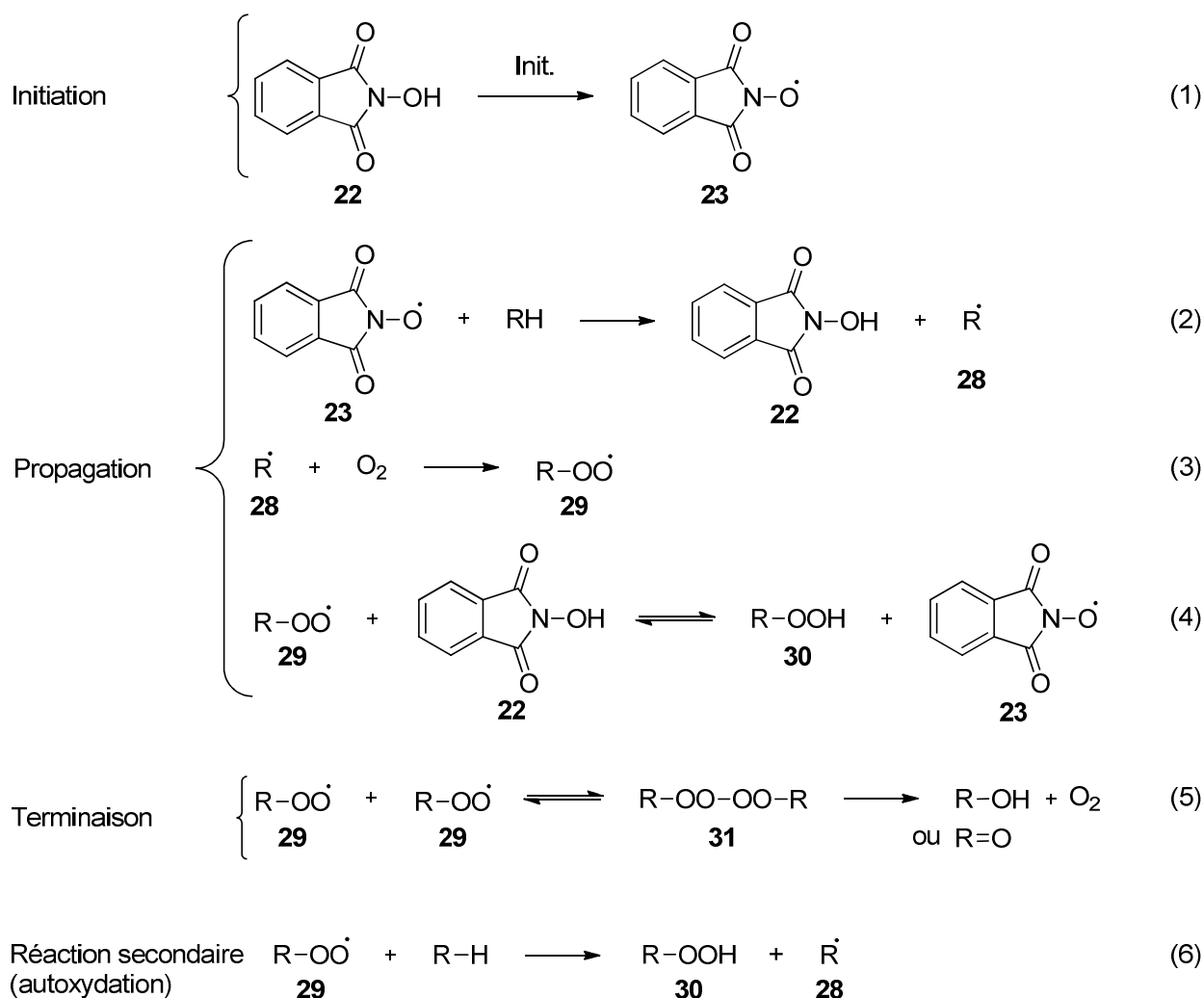


Schéma 1-13. Mécanisme en chaîne de l'oxydation aérobie catalysée par NHPI.

Après génération du radical PINO par un initiateur (équation (1) du Schéma 1-13), l'abstraction d'hydrogène du substrat (équation (2)) est possible thermodynamiquement, selon les valeurs des BDE comme discuté précédemment, et présente des cinétiques variables en fonction des substrats ;^{30,31,39a} elle constitue l'étape cinétiquement déterminante. La réaction entre le radical carboné **28** et l'oxygène triplet (équation (3)) est quasi-instantanée ($k_3 > 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).³⁰ Enfin l'échange d'hydrogène entre le radical peroxy **29** et le NHPI (équation (4)) est également gouverné par des facteurs cinétiques et permet la régénération du radical PINO. Cette dernière étape du cycle de propagation est bien plus efficace en termes de rapidité et de sélectivité que pour l'autoxydation, mettant en avant l'apport principal du système NHPI-PINO à ces réactions d'oxydations aérobie.

Les constantes cinétiques calculées par le groupe de Minisci,³⁰ dans le cas de l'oxydation du cumène **3**, en présence de PINO ou de radical *tert*-butoxyle **33**, ont permis d'illustrer et de quantifier l'efficacité catalytique du NHPI (Schéma 1-14).

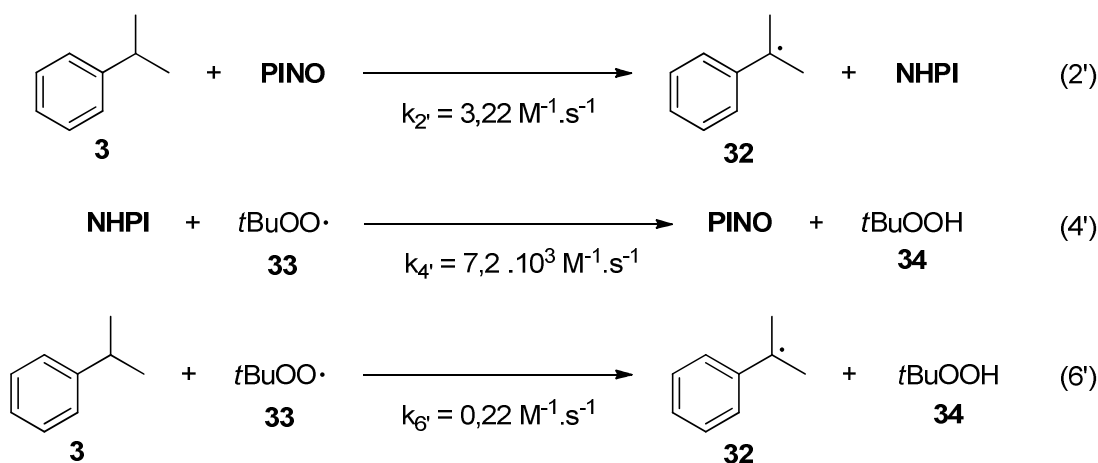


Schéma 1-14. Cinétiques des abstractions d'hydrogène dans l'oxydation du cumène.

Grâce à cet exemple, on peut voir que la vitesse d'abstraction d'hydrogène du substrat est plus élevée avec le radical PINO qu'avec un radical peroxy ($k_2' \approx 15 k_6'$). Mais surtout, la réaction (4) est de loin la plus rapide ($k_4' \gg k_6'$), en faveur de la régénération du PINO, ce qui garantit la continuité de la chaîne de propagation dans le cycle catalytique (Schéma 1-13). De plus, les radicaux peroxy étant vite consommés par (4), leur concentration est faible, ce qui limite la probabilité de la réaction de terminaison (5).⁴⁰ Pour ce rôle, Sheldon a qualifié le NHPI de « *promoteur de chaîne de radicaux carbonés* », ou « *Carbon Radical Chain Promoter (CRCP)* ». ⁴¹

Dans le cadre de l'oxydation aérobie du toluène en acide benzoïque catalysée par NHPI et initiée par des sels de cobalt, le groupe d'Ishii a proposé un mécanisme analogue, sous forme de cycle catalytique (Schéma 1-15) où le métal joue également un rôle dans la transformation des hydroperoxydes ROOH **38** en produits d'oxydation.⁴²

⁴⁰ Dans le cas de l'autoxydation, la lente réaction de propagation (6) est probablement à l'origine des problèmes de sélectivité et d'efficacité (réaction de terminaison favorisée par l'accumulation de radicaux peroxy).

⁴¹ Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 251, 200–214.

⁴² Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6810–6813.

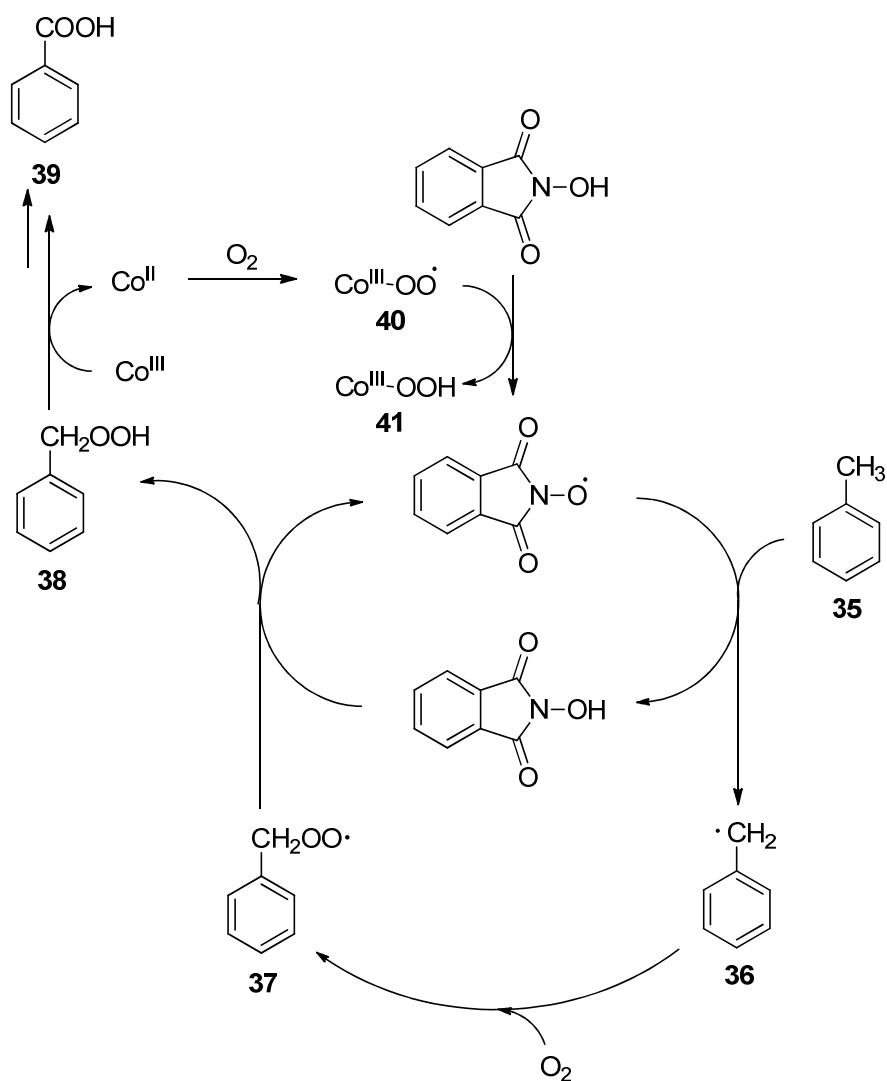


Schéma 1-15. Cycle catalytique du NHPI pour l'oxydation aérobie du toluène en présence de sels de cobalt.

III.1.c. Dégradation du radical PINO

Dans les années 1980, Masui a été un des pionniers dans l'utilisation du NHPI, auquel il a attribué le rôle de médiateur électrochimique dans des réactions d'oxydation.⁴³ Il générerait le radical PINO en appliquant une faible tension électrique dans un électrolyte, mais observait la formation d'oligomères du noyau phthalimide. Une électrolyse intensive d'une solution de NHPI a majoritairement produit le trimère **43** (Schéma 1-16, rendement isolé de 71%).⁴⁴ Le mécanisme proposé est le suivant :

⁴³ Masui, M.; Ueshima, T.; Ozaki, S., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 479.

⁴⁴ Ueda, C.; Noyama, M.; Ohmori, H.; Masui, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1372–1377.

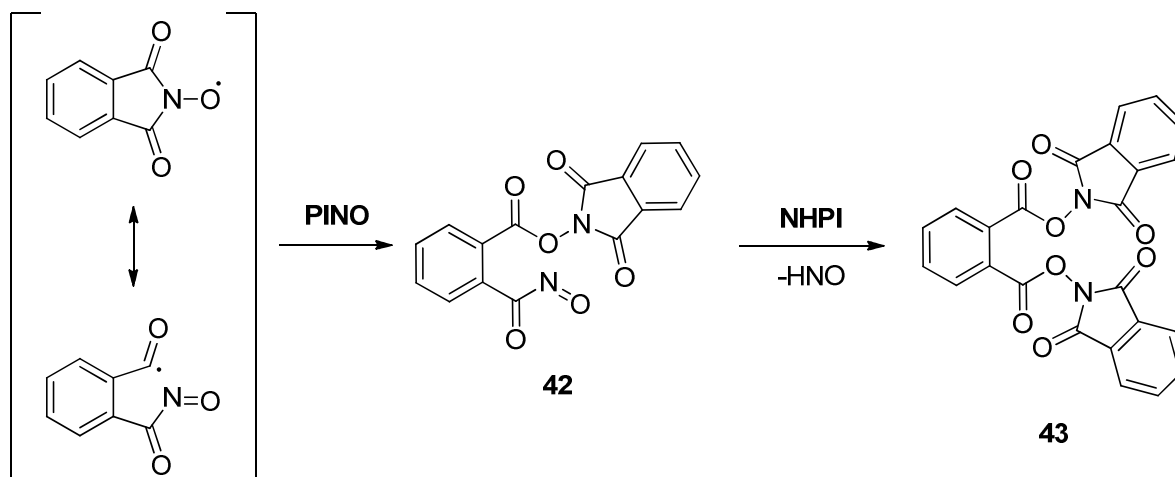


Schéma 1-16. Dégradation du PINO.

La cinétique de la décomposition du PINO a été par la suite évaluée à $0,6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ par Espenson^{39a} dans l'acide acétique et l'acétonitrile. Le trimère **43** obtenu est stable. La récupération de NHPI à partir de celui-ci demanderait plusieurs étapes de synthèse, ce qui est un inconvénient dans une optique de recyclage du catalyseur NHPI.

De son côté, Ishii a remarqué que le NHPI se transformait majoritairement en phthalimide lors de l'oxydation aérobie du cyclohexane catalysée par NHPI, sans donner plus d'explications.⁴⁵

III.1.d. Initiateurs du radical PINO

Comme on l'a vu dans les mécanismes proposés pour l'oxydation aérobie catalysée par NHPI, mais également dans le cas général de l'autoxydation, il est nécessaire d'avoir une espèce initiateur qui permette la formation du premier radical à partir de son précurseur non actif. Dans le cas du NHPI, les initiateurs peuvent être de diverses natures. Dans sa revue, Coseri a même classé les différentes réactions d'oxydation aérobie possibles avec le radical PINO en fonction des initiateurs utilisés pour générer ce dernier.⁴⁶ On ne détaillera pas ici les réactions d'oxydation aérobie dans lesquels les initiateurs sont impliqués, ceci faisant l'objet d'une discussion ultérieure (paragraphe III.2).

Masui a découvert en 1983 une première façon de générer le radical PINO et l'a extensivement développé par la suite.⁴⁷ Il a proposé l'oxydation électrochimique du NHPI, par transfert d'un électron au niveau de l'anode (Schéma 1-17). Ce système est une exception car il n'utilise pas d'oxygène moléculaire.

⁴⁵ Iwahama, T.; Syojyo, K.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 255–260.

⁴⁶ Coseri, S., *Catal. Rev.: Sci. Eng.* **2009**, 51, 218–292.

⁴⁷ (a) Masui, M.; Hara, S.; Ueshima, T.; Kawaguchi, T.; Ozaki, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4209–4211; (b) Masui, M.; Hosomi, K.; Tsuchida, K.; Ozaki, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4798–4802.

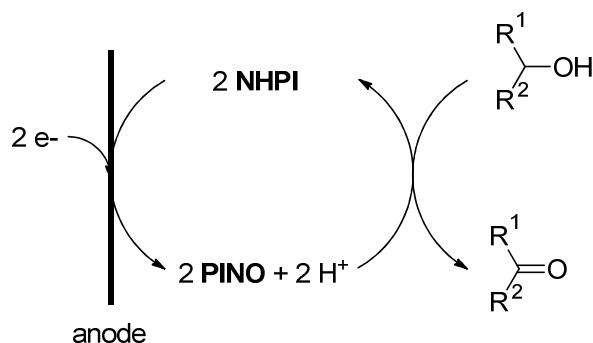


Schéma 1-17. Oxydation électrochimique d'alcools catalysée par NHPI.

Dans la nature, il existe de nombreux systèmes biochimiques capables d'exister à différents états d'oxydation, avec de nombreuses applications comme le transfert d'informations. Les oxydases sont des enzymes capables de catalyser des réactions d'oxydo-réduction en présence d'oxygène moléculaire. Parmi celles-ci, la laccase a été utilisée par l'équipe de Gentili dans des réactions d'oxydation aérobie d'alcools benzyliques.⁴⁸ La laccase a un rôle d'initiateur pour la génération du PINO ou d'autres radicaux *N*-oxyles (Schéma 1-18).

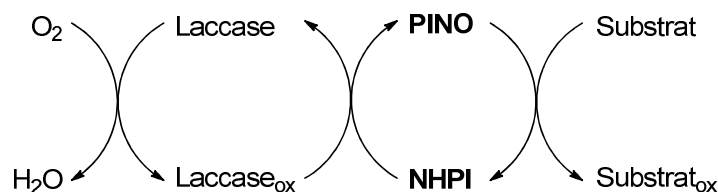


Schéma 1-18. Utilisation de la laccase pour la génération du radical PINO.

Mais les initiateurs les plus courants sont de nature chimique et peuvent contenir des métaux.

De nombreux complexes de métaux de transition peuvent être utilisés pour générer le radical PINO à partir de NHPI. Ishii en a étudié un grand nombre parmi lesquels on peut noter $\text{Co}(\text{OAc})_2$,⁴² $\text{Mn}(\text{OAc})_2$,⁴⁵ $\text{Co}(\text{acac})_2$...⁴⁹ En 1964, Rassat faisait le premier état du radical PINO qu'il générait grâce à $\text{Pb}(\text{OAc})_4$.⁵⁰ Le CAN, un initiateur métallique de radicaux connu pour de nombreuses autres applications, a également été utilisé à cette fin.⁵¹ Enfin, notre groupe a mis en place une méthodologie générale d'oxydation aérobie dans laquelle le PINO est efficacement généré grâce au CuCl .⁵² Il faut par ailleurs noter que certains systèmes

⁴⁸ (a) Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *16*, 231–240; (b) Baiocco, P.; Barreca, A. M.; Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 191–197.

⁴⁹ Shibamoto, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 505–508.

⁵⁰ Lemaire, H.; Rassat, A., *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2245–2248.

⁵¹ Soo Kim, S.; Rajagopal, G., *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2237–2243.

⁵² Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Chem. Commun.* **2004**, 1500.

métalliques d'initiation ont été identifiés comme ayant un rôle dans l'obtention des produits d'oxydation à partir des hydroperoxydes (Schéma 1-15).⁴²

Enfin, des systèmes complètement organiques ont été développés dans une optique de procédés le plus « vert » possible. On peut citer les systèmes non-métalliques suivants : Ishii a découvert l'utilité d'oxydes d'azote NO⁵³ et NO₂⁵⁴ et de l'acide nitrique HNO₃,⁵⁵ mais a également réussi à employer l'AIBN pour initier la dissociation de la liaison O-H du NHPI.⁵⁶ Notre groupe a pour sa part exploité une propriété intéressante de certains aldéhydes qui peuvent réagir avec O₂ pour former un radical acylperoxyde suffisamment réactif pour générer le PINO.⁵⁷

On notera enfin le système hétérogène NHPI / NaIO₄ sur silice, récemment proposé par Coseri, qui permet de s'affranchir des limites de solubilité du NHPI et/ou des substrats à oxyder.⁵⁸

III.2. Oxydations aérobies de substrats organiques catalysées par NHPI

III.2.a. Travaux préliminaires

Avant d'être extensivement utilisé comme catalyseur d'oxydation aérobie, le NHPI a déjà été décrit pour son rôle dans des réactions aux possibles mécanismes radicalaires pour l'abstraction d'hydrogène depuis une position carbonée.

En 1977, Grochowski *et coll.* rapportent l'utilisation du NHPI en tant que catalyseur pour deux réactions : l'addition d'éthers **44** sur le DEAD et l'oxydation du 2-propanol en acétone en présence de *m*-CPBA (Schéma 1-19).⁵⁹ Dans la première, il est proposé que le DEAD ait deux rôles : il initie le radical PINO et réagit avec le radical carboné (en α de l'oxygène) pour former la nouvelle liaison C-N. Dans la seconde le *m*-CPBA a juste pour rôle de générer le PINO.

⁵³ Sakaguchi, S.; Eikawa, M.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7075–7078.

⁵⁴ Sakaguchi, S.; Nishiwaki, Y.; Kitamura, T.; Ishii, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 222–224.

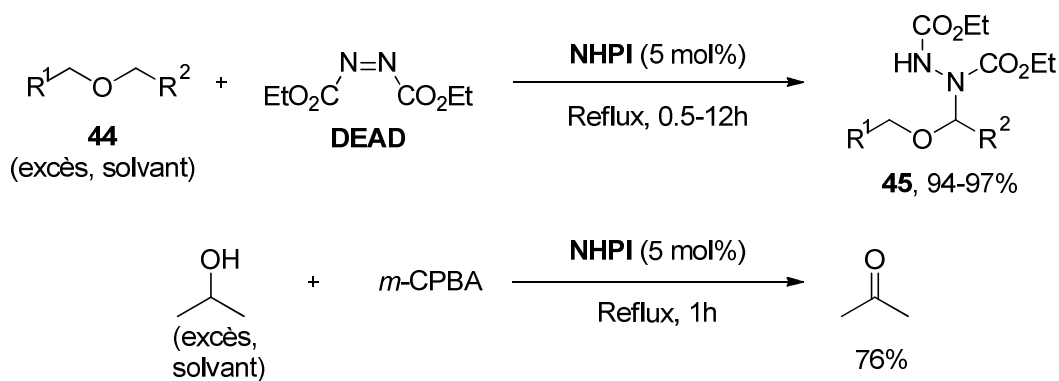
⁵⁵ Isozaki, S.; Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Chem. Commun.* **2001**, 1352–1353.

⁵⁶ Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 199–202.

⁵⁷ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L., *Chem. Commun.* **1997**, 447–448.

⁵⁸ Coseri, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 1725–1729.

⁵⁹ Grochowski, E.; Bolesławska, T.; Jurczak, J., *Synthesis* **1977**, 1977, 718–720.

Schéma 1-19. Réactions de Grochowski *et coll.* avec le NHPI.

Comme évoqué précédemment, Masui a mis en place dans les années 1980 la génération du radical PINO à partir du NHPI par voie électrochimique et l'a appliqué entre autres à l'oxydation d'alcools,⁴³ de composés benzyliques et allyliques ou d'oléfines.⁴⁷

Enfin, Foricher a breveté l'oxydation des positions allyliques d'isoprénoïdes *via* les hydroperoxydes correspondants, en utilisant une quantité stœchiométrique de NHPI et en présence d'un flux d'air.⁶⁰

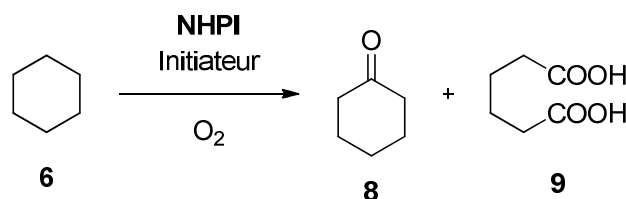
Cependant, le réel engouement pour le NHPI a débuté en 1995 avec sa première utilisation en condition aérobie et avec des quantités catalytiques, rapportée par Ishii.⁶¹

III.2.b. Oxydation aérobie d'alcanes

Au paragraphe I.2, nous avons vu l'enjeu industriel et environnemental que représente la production d'acide adipique à partir du cyclohexane, avec formation intermédiaire de KA-oil en conditions aérobies mais avec une faible conversion en cyclohexane, puis oxydation en présence de grandes quantités d'acide nitrique. Une des premières découvertes majeures en matière d'oxydation aérobie catalysée par le NHPI s'applique à ce procédé : on recense de nombreuses publications et brevets, notamment par Ishii à partir de 1996. Selon les différents systèmes proposés, il est possible d'oxyder en une étape le cyclohexane en acide adipique (Tableau 1-2).

⁶⁰ (a) Foricher, J.; Fürbringer, C.; Pfoertner, K. H., EP Patent 0198351 **1986**; (b) US Patent 5,030,739 **1991**.

⁶¹ Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3934–3935.



	Initiateur	NHPI	Conditions	Conversion	Rendement Cétone	Rendement Acide Adipique	Réf.
1	Co(OAc) ₂ (0.5 mol%)	10 mol%	O ₂ (1 atm), CH ₃ CN, 75°C, 6h	13%	78%	13%	62
2	Co(acac) ₂ (0.5 mol%)	10 mol%	O ₂ (1 atm), AcOH, 100°C, 6h	45%	32%	38%	62
3	Mn(acac) ₂ (1 mol%)	10 mol%	O ₂ (1 atm), AcOH, 100°C, 20h	73%	traces	73%	63
4	Co(OAc) ₂ (0.05 mol%), Mn(acac) ₂ (0.5 mol%)	10 mol%	O ₂ (1 atm), AcOH, 80°C, 24h	63%	traces	69%	45
5	O-Phen (2.5 mol%), Br ₂ (3 mol%)	7.5 mol%	O ₂ (3 atm), CH ₃ CN/CCl ₄ , 100°C, 5h	48%	22%	75%	64

Tableau 1-2. Résultats des oxydations aérobies du cyclohexane catalysées par le NHPI dans différentes conditions.

On remarque que selon les conditions choisies, et particulièrement les systèmes métalliques (rôles dans l'initiation du PINO et la décomposition des hydroperoxydes), il est possible d'influer sur la sélectivité. Par exemple, on peut obtenir presque uniquement de l'acide adipique avec une conversion assez bonne en cyclohexane (entrées 3 et 4 du Tableau 1-2), ce qui correspond donc à l'économie d'une étape par rapport au procédé industriel, pour des conversions et des rendements bien plus élevés, et ce sans émission de gaz à effet de serre !

Il faut enfin noter le procédé original et très efficace proposé plus récemment par Xu qui utilise un système d'initiateur totalement non-métallique à base d'*O*-phénantroline et de dibrome (entrée 5).⁶⁴

D'autres alcanes peuvent être oxydés avec le même type de système : Ishii a obtenu divers produits oxydés à partir d'hydrocarbures linéaires (*n*-octane), cycliques (cyclooctane, cyclododécane) ou ramifiés (isobutane, 2-méthylbutane, méthylcyclohexane).^{62,65}

⁶² Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520–4526.

⁶³ Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393–427.

⁶⁴ Tong, X.; Xu, J.; Miao, H., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1953–1957.

⁶⁵ Sakaguchi, S.; Kato, S.; Iwahama, T.; Ishii, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1237–1240.

Enfin le cas de l'adamantane a été particulièrement étudié, notamment à cause de l'importance de l'adamantan-1,3-diol **46** et de l'adamantan-1,3,5-triol **47** en chimie des polymères. Ainsi un procédé itératif faisant intervenir un système NHPI / Co(acac)₂ / O₂ permet l'accès à ces composés avec de bons rendements malgré des sélectivités moyennes (Schéma 1-20).⁶⁶

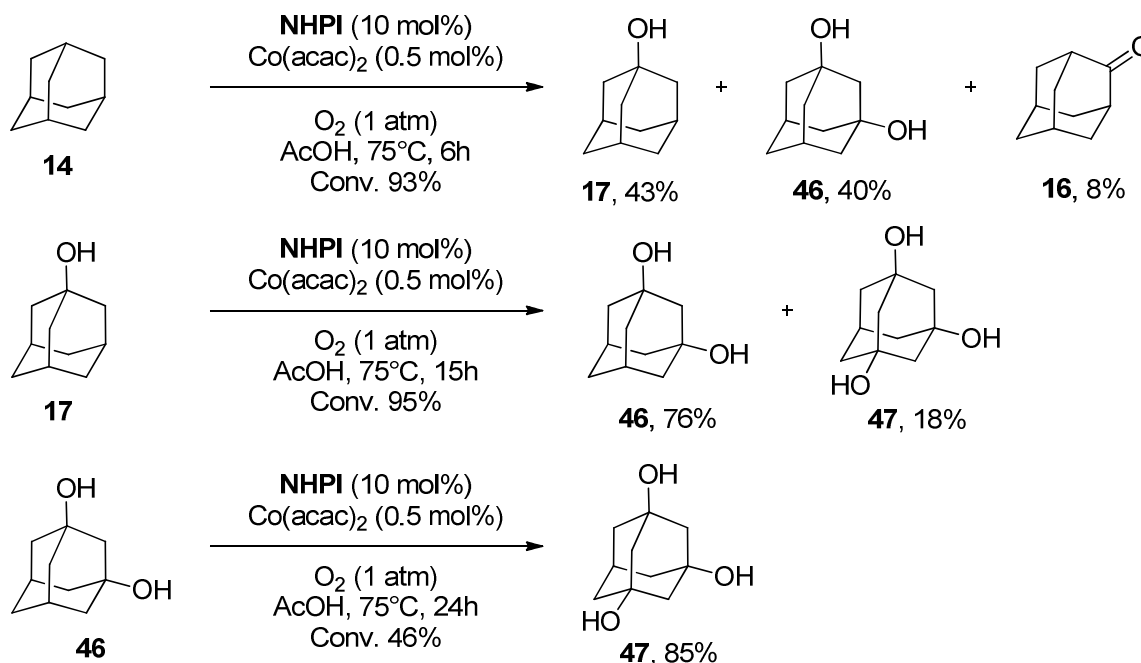


Schéma 1-20. Oxydations aérobies successives de l'adamantane.

III.2.c. Oxydation aérobie de liaisons C-H en position benzylique

De nombreux efforts ont été consacrés au développement de réactions d'oxydation aérobie de sites carbonés activés catalysées par NHPI. Certains produits oxydés issus des substrats benzyliques sont d'un intérêt industriel majeur.

Le premier composé considéré est le toluène, qui est oxydé en conditions aérobies et douces (température ambiante), avec de très bons rendements en acide benzoïque et de manière très sélective vis-à-vis du benzaldéhyde (Schéma 1-21).⁴⁵

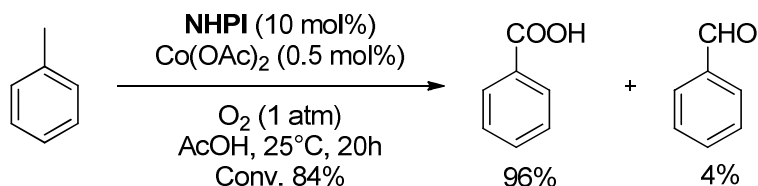


Schéma 1-21. Oxydation aérobie du toluène catalysée par le NHPI.

⁶⁶ Ishii, Y.; Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4993–4996.

L'oxydation de xylènes en acides phtaliques procède en deux étapes *via* les acides toluïques correspondants (Schéma 1-22). Or le premier acide carboxylique formé désactive le second méthyle et l'oxydation de ce dernier s'avère plus difficile. Il faut donc adapter les conditions pour obtenir les diacides,⁶² parmi lesquels l'acide téréphtalique, produit industriellement à très grande échelle (5 millions de tonnes en 2002)⁶⁷ car précurseur de nombreux polymères tel que le PET.

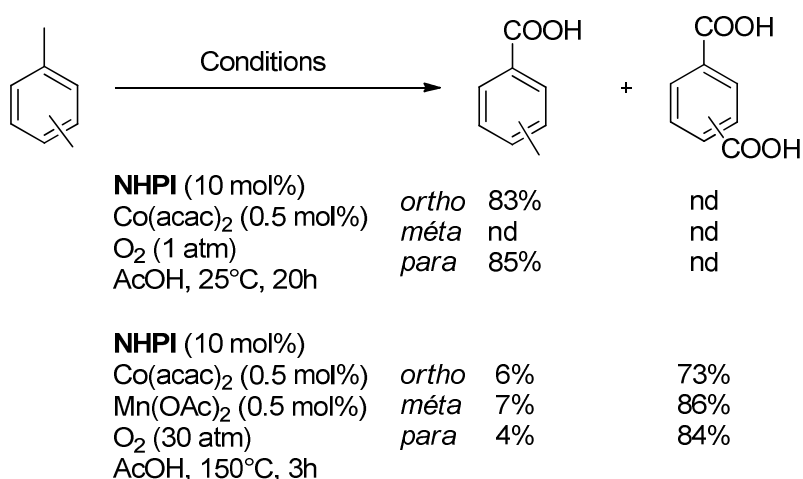


Schéma 1-22. Oxydations aérobies de xylènes en acides phtaliques catalysées par le NHPI.

Les positions C-H secondaires benzyliques sont aisément oxydées en cétones correspondantes avec le système d'Ishii sans initiateur ou avec les méthodologies développées dans notre groupe (Tableau 1-3).

⁶⁷ Wittcoff, H.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*; 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2004, pp. 320-337.

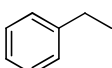
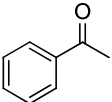
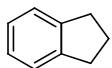
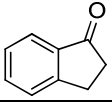
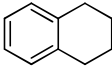
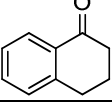
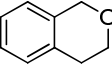
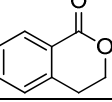
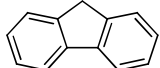
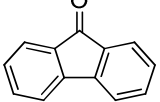
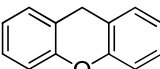
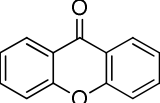
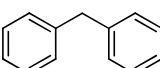
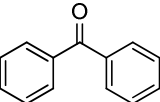
			NHPI (10 mol%) O ₂ (1 atm) PhCN, 100°C, 20h. ⁶¹	NHPI (10 mol%) Acétyldéhyde (1 éq) O ₂ (1 atm) MeCN, 25°C, 5-19h. ⁵²	NHPI (10 mol%) CuCl (10 mol%) O ₂ (1 atm) MeCN, 25°C, 8j. ⁶⁸
	Substrat	Produit	Rendement (rendement en alcool)		
1			34%	66% (4%)	55% (2%)
2			42% (7%)	94% (5%)	62%*
3			37% (13%)		60% (1%)
4			83%	94% (5%)	
5			80%		98%
6			99%	70%	
7			73%	36% (10%)	77% (1%)

Tableau 1-3. Oxydations aérobies de composés à position benzylique secondaire.

* Avec 1 mol% de NHPI, 5 mol% de CuCl, à 35°C pendant 6h.

Enfin les positions C-H tertiaires benzyliques donnent lieu à différents produits d'oxydation : il est possible de couper la liaison C_{sp2}-C_{sp3} grâce à une étape supplémentaire décomposition en milieu acide de l'hydroperoxyde tertiaire stable formé lors de l'oxydation aérobie. Ishii a rapporté l'obtention de phénols et cétones avec des rendements satisfaisants (Schéma 1-23).⁶⁹

⁶⁸ Marcadal-Abadi, C., *Radicaux organiques et catalyse : nouveaux systèmes d'oxydation d'alcanes activés - Synthèse et mise en oeuvre de N-hydroxyimides chiraux*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **1998**.

⁶⁹ (a) Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Tetrahedron* **2005**, 61, 5219–5222; (b) Fukuda, O.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 809–813.

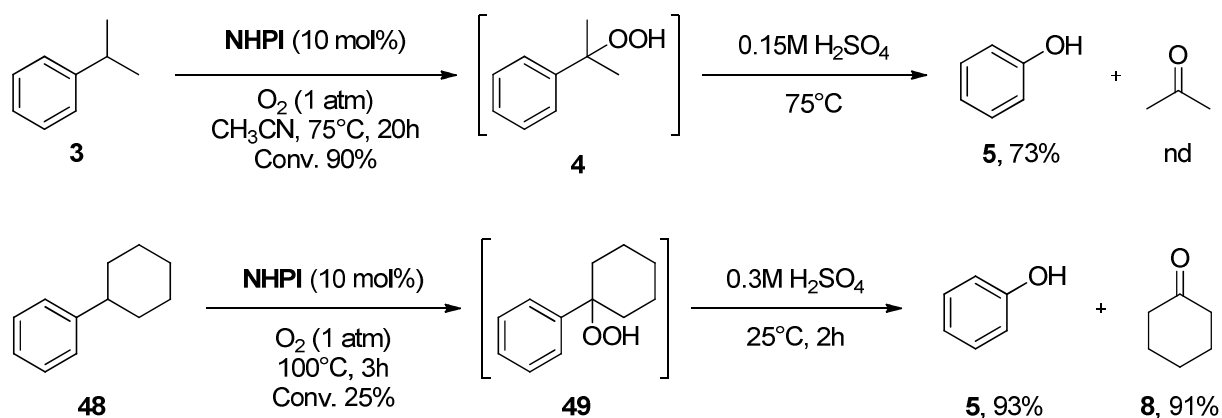


Schéma 1-23. Formation de phénol *via* un hydroperoxyde benzylique tertiaire, catalysée par NHPI.

Sheldon a optimisé les conditions de la seconde réaction pour la formation de l'hydroperoxyde de cyclohexylbenzène **49** : en utilisant seulement 0,5 mol% de NHPI et avec 1 mol% du produit **49** en tant qu'initiateur, cet hydroperoxyde est lui-même obtenu avec une sélectivité proche de 98% par rapport aux régioisomères, à 32% de conversion dans des conditions analogues à Ishii.⁷⁰

Ces réactions sont intéressantes d'un point de vue de la production industrielle de phénol. L'oxydation aérobie du cumène catalysée par le NHPI donne une meilleure conversion que dans le procédé de Hock (35-40%, voir paragraphe I.1) pour des conditions de réaction similaires. Le cyclohexylbenzène **48** représente quant à lui une très bonne alternative au cumène **3** car le sous-produit est la cyclohexanone, valorisable en tant que solvant ou précurseur d'acide adipique. Plusieurs brevets ont récemment fait état de procédés d'oxydation aérobie du cyclohexylbenzène catalysée par NHPI pour la production de phénol et de cyclohexanone.⁷¹

III.2.d. Oxydation aérobie d'alcools

L'oxydation aérobie en conditions douces catalysée par le NHPI permet de produire des composés carbonylés également à partir d'alcools, avec des rendements et des sélectivités intéressants. En 1995, lors de ses premiers travaux sur le NHPI, Ishii avait obtenu des résultats moyens pour l'oxydation d'alcools benzyliques et aliphatiques, avec des températures élevées (75-100°C), mais sans initiateur.⁶¹ En utilisant un initiateur tel que $\text{Co}(\text{acac})_3$, il avait rapporté dans les mois suivants des rendements meilleurs avec des

⁷⁰ Arends, I. W. C. E.; Sasidharan, M.; Kühnle, A.; Duda, M.; Jost, C.; Sheldon, R. A., *Tetrahedron* **2002**, 58, 9055–9061.

⁷¹ (a) Wang, K.; Benitez, F.; Lattner, J., WO Patent 2010098916A2 **2010**; (b) Wang, K.; Garcia, R., WO Patent 2012067711A1 **2012**.

conditions plus modérées (65-75°C).⁷² Cinq ans plus tard, il démontrait le rôle des sels de cobalt en tant qu'initiateur, comme dans de nombreuses autres réactions d'oxydation, avec cette fois-ci l'utilisation conjointe d'acide *m*-chlorobenzoïque (MCBA) comme promoteur, pour l'obtention de composés carbonylés à partir de différents alcools secondaires, dans des conditions beaucoup plus douces (Schéma 1-24).⁷³

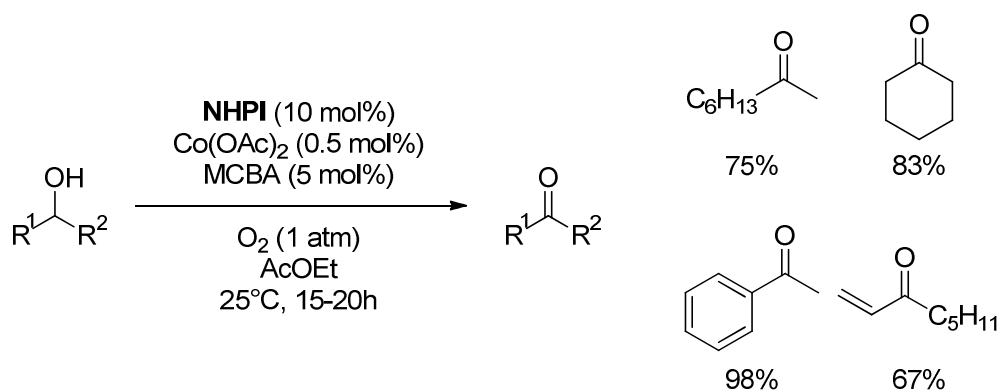


Schéma 1-24. Oxydation aérobie d'alcools secondaires par Ishii.

Dans cette même publication, l'oxydation aérobie d'alcools aliphatiques primaires en acide carboxylique a été rapportée, mais celle-ci nécessite l'utilisation du peracide *m*CPBA comme promoteur à la place du MCBA. Cependant Minisci *et coll.* ont fait remarquer que cette méthodologie n'avait pas été appliquée à des alcools benzyliques primaires, alors que la première publication de 1995⁶¹ faisait état de ce cas particulier avec l'obtention de mélange d'aldéhyde et d'acide benzoïque à 100°C sans initiateur ni promoteur. Ainsi, le groupe de Minisci a rapporté l'accès aux aldéhydes benzyliques dans des conditions presque identiques à l'oxydation d'alcools secondaires (Schéma 1-24), avec de très bons rendements et sélectivités vis-à-vis des acides benzoïques (Tableau 1-4).⁷⁴

	R	t	Conv.	Sélectivité
1	H	2h	100%	92%
2	4-OMe	2h	100%	100%
3	3-OMe	3h	85%	99%
4	4-NO ₂	3h	100%	98%
5	3-NO ₂	4h	88%	91%
6	4-Cl	3h	100%	95%
7	3-Cl	3h	92%	97%
8	4-Me	2h	100%	95%

Tableau 1-4. Oxydations aérobie d'alcools benzyliques primaires par Minisci.

⁷² Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6923–6926.

⁷³ Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6502–6507.

⁷⁴ Minisci, F.; Punta, C.; Recupero, F.; Fontana, F.; Pedulli, G. F., *Chem. Commun.* **2002**, 688–689.

Une étude plus poussée a permis de rationaliser cette différence de réactivité pour les alcools primaires, dont l'oxydation donne sélectivement des acides aliphatiques ou des aldéhydes benzyliques : dans le cas des composés benzyliques, les alcools sont beaucoup plus réactifs que les aldéhydes, à l'inverse des substrats aliphatiques où les aldéhydes sont beaucoup plus réactifs que les alcools de départ. Cela s'explique par des différences de polarité et de valeur des BDE des liaisons C-H impliquées.⁷⁵

III.2.e. Oxydation aérobie d'alcènes

Les premiers essais d'oxydations aérobies d'oléfines catalysées par le NHPI avaient pour but l'oxydation des positions allyliques. Cependant ni Masui⁴⁷ avec sa voie électrochimique, ni Foricher⁶⁰ avec l'utilisation de peroxyde de benzoyle comme initiateur, n'ont obtenu des résultats vraiment probants. De même l'oxydation du cyclohexène avec le système sans initiateur d'Ishii a donné un mélange de cétone allylique et d'alcool allylique pour une conversion moyenne (70%).⁶¹ Ces résultats s'expliquent par une réaction secondaire de dégradation du radical PINO, qui s'additionne sur la double liaison pour donner l'hydroperoxyde **51** correspondant, comme montré avec le norbornène **50** (Schéma 1-25).⁶²

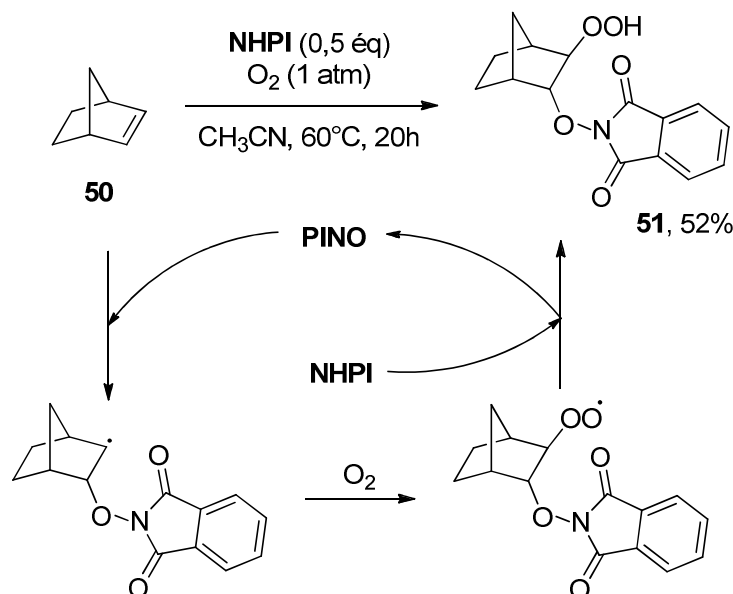


Schéma 1-25. Dégradation du PINO en réaction avec le norbornène.

Les études d'oxydations aérobies d'oléfines se sont alors tournées vers des époxydations, autre réaction d'intérêt en chimie organique. Le groupe d'Ishii a mis en place un système de conditions non-métalliques NHPI / HFA / 1-phényléthanol, mais avec un

⁷⁵ Minisci, F.; Recupero, F.; Cecchetto, A.; Gambarotti, C.; Punta, C.; Faletti, R.; Paganelli, R.; Pedulli, G. F., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 109–119.

mécanisme différent faisant intervenir la formation *in situ* de peroxyde d'hydrogène (Schéma 1-26).⁷⁶

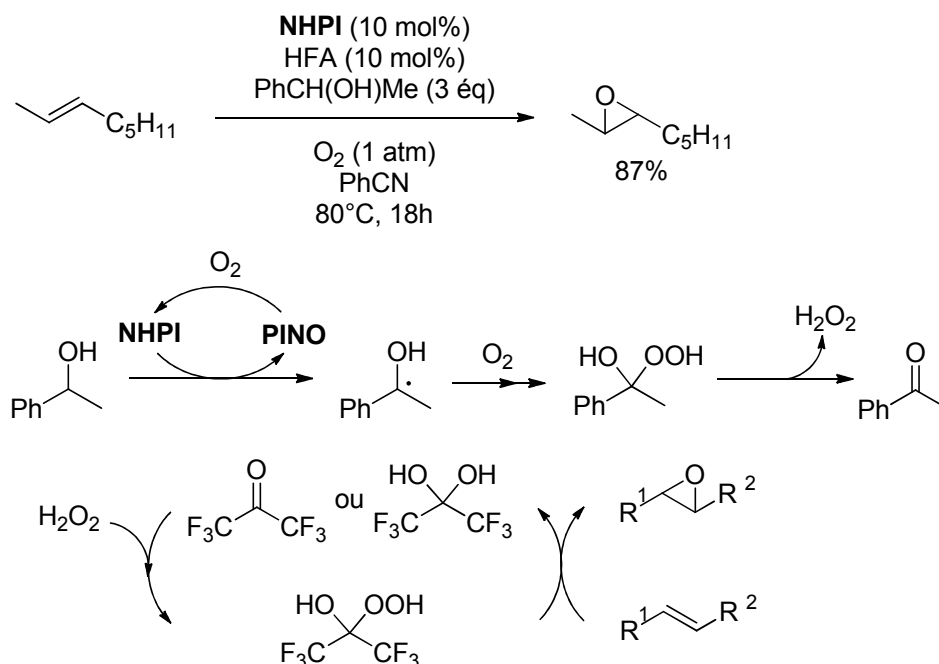


Schéma 1-26. Epoxydation aérobie d'oléfines catalysée par le NHPI et le HFA, en présence de 1-phényléthanol.

Plus récemment, Minisci *et coll.* ont proposé un autre système catalytique non-métallique NHPI / acétaldéhyde pour des époxydations d'oléfines terminales avec des résultats aussi bons, mais sans l'utilisation d'additif en excès.⁷⁷

III.2.f. Oxydation aérobie d'alcyne

De manière analogue, les alcynes peuvent être oxydés en position propargylique en présence de dioxygène et de NHPI. Effectivement, la BDE de la liaison C-H propargylique est proche de celle du toluène (87-88 kcal/mol). A partir d'alcynes non-terminaux linéaires, Ishii a obtenu avec des rendements corrects des ynones (Schéma 1-27), précurseurs de choix pour la synthèse de nombreuses molécules complexes (hétérocycles, polycycles, énones...).⁷⁸

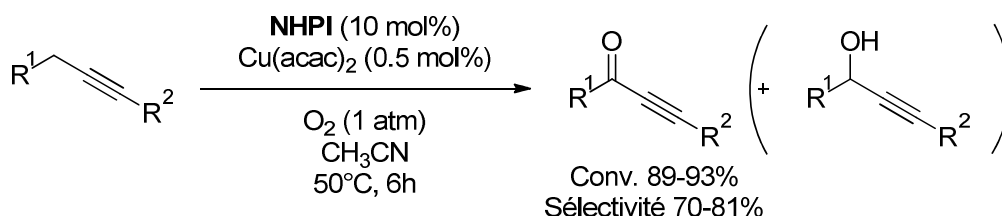


Schéma 1-27. Oxydation aérobie d'alcyne.

⁷⁶ Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Chem. Commun.* **1999**, 727–728.

⁷⁷ Minisci, F.; Gambarotti, C.; Pierini, M.; Porta, O.; Punta, C.; Recupero, F.; Lucarini, M.; Mugnaini, V., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1421–1424.

⁷⁸ Sakaguchi, S.; Takase, T.; Iwahama, T.; Ishii, Y., *Chem. Commun.* **1998**, 2037–2038.

III.2.g. Oxydation aérobie en α d'un hétéroatome

Les positions adjacentes des hétéroatomes (oxygène, azote...) sont souvent plus réactives que leurs analogues carbonés en raison d'effets électroniques. Elles sont donc également de bons candidats à l'oxydation aérobie catalysée par le NHPI.

Ainsi, Karimi et Rajabi ont appliqué un système classique NHPI / $\text{Co}(\text{OAc})_2$, avec cependant la nécessité d'une charge en catalyseur plus importante, pour l'oxydation d'acétals benzyliques en esters benzoïques dans des conditions douces (Schéma 1-28).⁷⁹

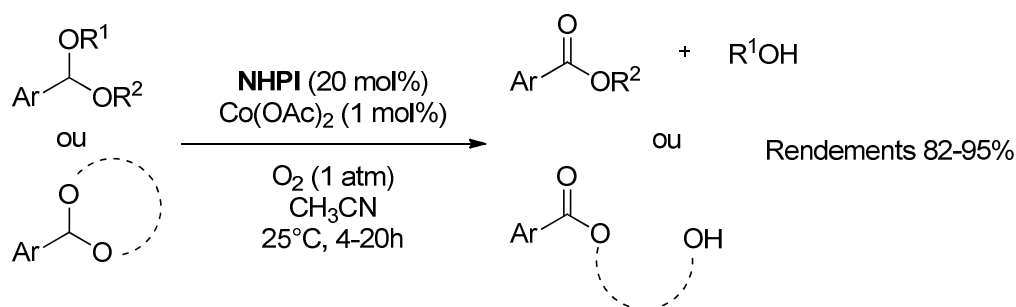


Schéma 1-28. Oxydation aérobie d'acétals benzyliques.

Le même groupe a également étudié la réactivité d'éthers silylés benzyliques ou aliphatiques dans des conditions analogues, avec de très bons résultats. En fonction de la substitution sur le site oxydable, des aldéhydes, des cétones ou des acides carboxyliques sont obtenus sélectivement (Tableau 1-5),⁸⁰ de manière analogue à l'oxydation d'alcools (paragraphe III.2.d).

	R ¹	R ²	SiR ₃	t	Rdt
1	Ph	H	TMS	20min	92% ^a
2	Ph	H	TBS	45min	90% ^a
3	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	H	TMS	3h	86% ^a
4	4-(OMe)C ₆ H ₄	H	TMS	20min	95% ^a
5	Ph-CH ₂ -CH ₂	H	TMS	10h	86% ^b
6	Ph	CH ₃	TMS	1h	92% ^c

Tableau 1-5. Oxydation aérobie d'éthers silylés.

^a Aldéhyde, ^b Acide carboxylique, ^c Cétone

III.2.h. Bilan

Nous avons donc vu une liste non exhaustive des substrats qui peuvent être oxydés dans des conditions aérobie et douces que l'on peut généralement résumer ainsi :

- NHPI en quantité catalytique (10 mol% la plupart du temps),
- un initiateur, souvent métallique, en quantité catalytique (0,5 ou 1 mol%),

⁷⁹ Karimi, B.; Rajabi, J., *Synthesis* **2003**, 2373–2377.

⁸⁰ Karimi, B.; Rajabi, J., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2841–2844.

- un éventuel additif,
- pression atmosphérique de dioxygène pur,
- solvant polaire (acétonitrile ou acide acétique),
- température modérée (25°C à 50°C hors cas difficiles),
- temps de réaction de l'ordre de quelques heures.

Selon les substrats, les conversions sont souvent très bonnes, de même que les sélectivités si plusieurs produits d'oxydation sont possibles.

De nombreuses autres réactions utilisant le NHPI existent, notamment pour la fonctionnalisation de liaisons C-H par divers groupements (nitration, carbonylation...), mais elles sortent du cadre de l'oxydation aérobie étudiée ici.⁸¹

IV. Réactivité des analogues du NHPI

Les réactions d'oxydations aérobies développées par Ishii demandent une charge assez importante en NHPI, 10 mol% la plupart du temps, ce qui équivaut à des TON maximum de 10. On a vu que le radical PINO se dégrade au cours de la réaction pour notamment former le trimère **43**, à partir duquel la régénération du NHPI n'est pas immédiate (Schéma 1-16). Cela pose donc des problèmes pour une projection à une échelle industrielle. Par exemple, l'oxydation aérobie du cyclohexane en acide adipique catalysée par le NHPI apparaît effectivement efficace en matière de rendement (de l'ordre de 70%, voir Tableau 1-2),⁶² mais si on étend les quantités utilisées à l'échelle industrielle, les données obtenues sont à prendre en considération : pour l'oxydation d'une tonne de cyclohexane ($M = 84$ g/mol, 11904 moles), l'utilisation de 10 mol% de NHPI ($M = 163$ g/mol, 1190 moles) représente une masse de 194 kg de catalyseur ! Ceci n'est pas compatible avec l'optique d'un procédé plus « vert » et n'est probablement pas concurrentiel avec les procédés actuels, également à cause du prix du NHPI (actuellement >100€ / kg).

Certains groupes de chercheurs, dont le nôtre, ont donc pris en compte ce constat et ont cherché à développer des composés analogues au NHPI, pour étudier leur potentiel en catalyse d'oxydation aérobie avec de très faibles charges.

⁸¹ Pour une revue sur toutes les réactions catalysées par NHPI, voir : Ishii, Y.; Sakaguchi, S., In *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp. 119–163.

IV.1. *N*-hydroxyimides modifiés ou multiples

Dès les premiers travaux sur le NHPI,⁶¹ Ishii avait conjointement étudié d'autres *N*-hydroxyimides tels que le *N*-hydroxymaléimide ou le *N*-hydroxysuccinimide mais les résultats étaient moins bons, d'où le développement extensif du NHPI.

Dans une recherche de réduction de la charge de catalyseurs pour l'oxydation aérobie du *para*-xylène en acide téréphtalique (20 mol% de NHPI nécessaire), le groupe d'Ishii avait découvert l'avantage d'un analogue acétylé sur la fonction *N*-hydroxyimide. Ainsi, le *N*-acétoxyphthalimide **52** (NAPI, Figure 1-2) permet d'obtenir les mêmes résultats avec une charge 4 fois moindre, car le NHPI est libéré progressivement par hydrolyse dans le milieu.⁶²

Quelques années plus tard, Ishii a également eu l'idée d'introduire plusieurs centres actifs sur la même molécule afin d'augmenter son potentiel catalytique. Ainsi le *N,N'*-dihydroxypyromellitimide **53** (NDHPI) et l'acide 1,3,5-trihydroxyisocyanurique **54** (THICA) possèdent respectivement 2 et 3 noyaux imides qui sont autant de radicaux *N*-oxyles potentiels (Figure 1-2).

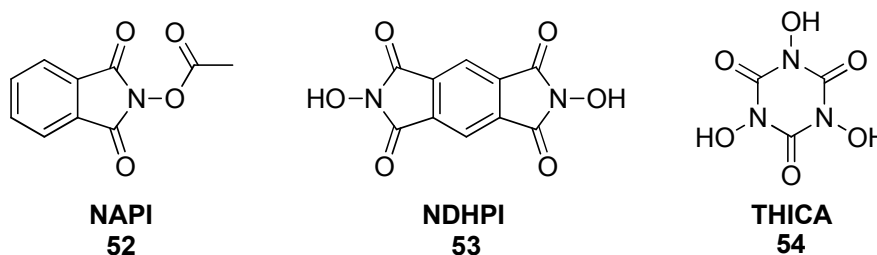
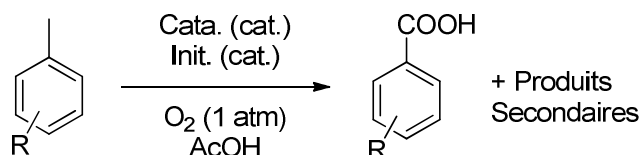


Figure 1-2. Analogues du NHPI proposés par Ishii.

Ces 3 analogues ont été testés pour l'oxydation aérobie de toluènes diversement substitués et comparés au NHPI (Tableau 1-6).⁸²

⁸² (a) Sawatari, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2053–2056; (b) Hirai, N.; Sawatari, N.; Nakamura, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6587–6590; (c) Hirai, N.; Kagayama, T.; Tatsukawa, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8277–8280.



	R	Init.	Cata.	Charge	T	t	Conv.	Rdt Acide	Rdt PS
1	4-Me	Co(OAc) ₂ (0.5 mol%), Mn(OAc) ₂ (0.5 mol%)	NHPI 22	20 mol%	100°C	14h		82% ^a	4% ^b
2			NAPI 52	5 mol%	100°C	14h		80% ^a	8% ^b
3	3-NO ₂	Co(OAc) ₂ (0.5 mol%), Mn(OAc) ₂ (0.5 mol%)	NHPI 22	10 mol%	130°C	14h	91%	82%	6% ^c
4			NAPI 52	10 mol%	130°C	14h	>99%	92%	5% ^c
5			NDHPI 53	5 mol%	130°C	14h	90%	80%	5% ^c
6	4-CO ₂ H	Co(OAc) ₂ (0.5 mol%)	NHPI 22	10 mol%	100°C	14h	93%	88%	
7			THICA 54	5 mol%	100°C	6h	>99%	>99%	
8	4-OMe	Co(OAc) ₂ (0.5 mol%), Mn(OAc) ₂ (0.05 mol%)	NHPI 22	10 mol%	100°C	6h		83%	6% ^c
9			THICA 54	3 mol%	80°C	6h		>99%	

Tableau 1-6. Comparaisons des catalyseurs modifiés d'Ishii.

^a Acide téréphthalique, ^b Acide 4-toluique, ^c Aldéhyde.

On voit sur ces exemples de réactions que ces analogues fonctionnent très bien en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie, mais ils n'apportent qu'une légère amélioration par rapport à NHPI, notamment car ils nécessitent toujours des températures élevées pour ces réactions.

En parallèle, Sheldon a proposé une alternative au NHPI avec la *N*-hydroxysaccharine **55** (NHS) où un des groupements carbonyles de l'imide est remplacé par un sulfonyle, plus électroattracteur.⁸³ Ceci devrait rendre le radical *N*-oxyle plus prompt à arracher un hydrogène d'une position non-activée, grâce à une BDE de liaison O-H plus élevée.⁸⁴ Il a effectivement obtenu des résultats quelque peu meilleurs qu'avec le NHPI pour l'oxydation aérobie d'hydrocarbures macrocycliques tels que le cyclododécane **56** (Schéma 1-29),⁸⁵ mais des activités comparables voire inférieures ont été observées sur des substrats activés tels que l'éthylbenzène ou des alcools primaires et secondaires.⁸³

⁸³ Baucherel, X.; Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 286–296.

⁸⁴ La BDE du NHS a été calculée ultérieurement par Hermans *et coll.* (réf. 35) et s'avère en moyenne 3 kcal/mol inférieure à celle du NHPI, ce qui remet en question l'hypothèse de Sheldon.

⁸⁵ Baucherel, X.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A., *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 426–428.

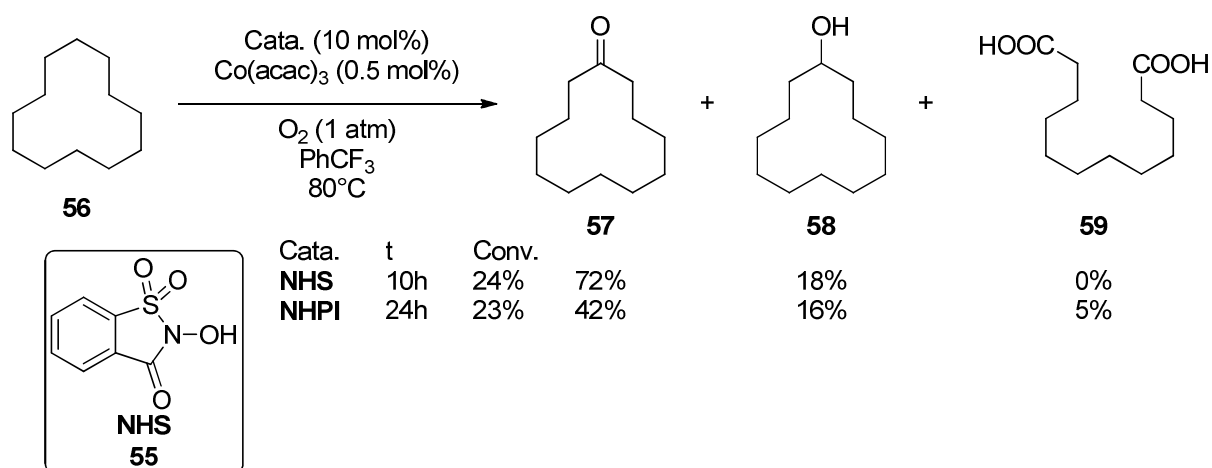
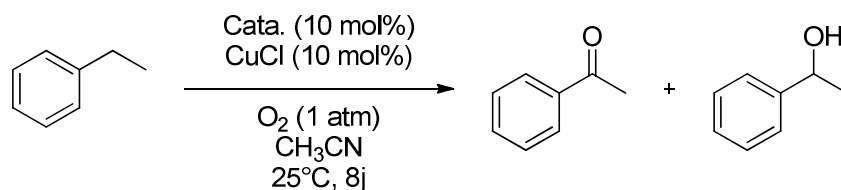


Schéma 1-29. Oxydation aérobie du cyclododécane catalysée par le NHS.

IV.2. Analogues substitués sur la partie aromatique

IV.2.a. Premiers analogues

Dès les premières publications d'Ishii sur le NHPI, notre groupe s'est penché sur la modification structurale du NHPI dans l'espoir d'en moduler l'activité catalytique. En introduisant divers substituants sur le noyau aromatique du NHPI, une étude de la relation structure-activité pouvait être envisagée (Tableau 1-7). Ainsi plusieurs analogues ont été aisément synthétisés par réaction de l'hydroxylamine sur des anhydrides phthaliques commerciaux. Ceux-ci ont été testés en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie en réaction avec l'éthylbenzène dans des conditions douces.⁶⁸



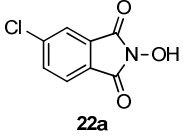
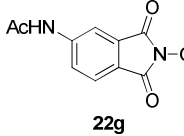
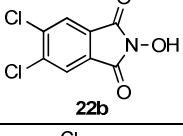
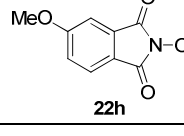
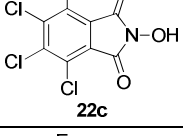
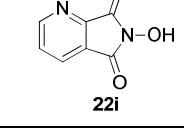
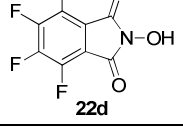
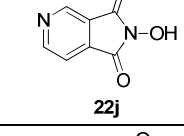
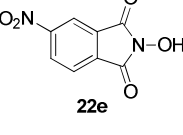
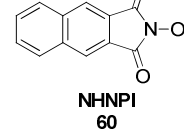
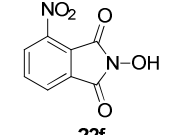
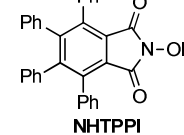
	Catalyseur	Conv.	Rdt Cétone	Rdt Alcool		Catalyseur	Conv.	Rdt Cétone	Rdt Alcool
1	NHPI 22	61%	55%	2%					
2	 22a	57%	50%	traces	8	 22g	58%	55%	traces
3	 22b	46%	36%	2%	9	 22h	64%	62%	2%
4	 22c	50%	42%	2%	10	 22i	10%	5%	2%
5	 22d	46%	46%	3%	11	 22j	5%	2%	1%
6	 22e	46%	36%	2%	12	 NHPI 60	61%	50%	2%
7	 22f	16%	10%	1%	13	 NHTPPI 61	81%	55%	traces

Tableau 1-7. Résultats des premiers analogues en catalyse d'oxydation aérobie de l'éthylbenzène.

Il est possible de déterminer une certaine tendance à partir de ces résultats :

- Les systèmes appauvris en électrons (entrées 2 à 7 du Tableau 1-7) semblent légèrement moins actifs que le NHPI.
- Les systèmes enrichis en électrons (entrées 8 et 9) donnent des résultats proches du NHPI.
- Les noyaux pyridiniques (entrées 10 et 11) correspondent à une très forte perte d'activité. On ne retrouve d'ailleurs pas le catalyseur en fin de réaction, synonyme d'une dégradation rapide dans le milieu.

➤ Les analogues polyaromatiques (entrées 12 et 13) restent également proches du NHPI et semblent prometteurs avec notamment le *N*-hydroxytétraphénylphthalimide **61** (NHTPPI) qui présente la meilleure conversion pour un rendement en acétophénone similaire à NHPI.

IV.2.b. Analogues à chaîne lipophile

Le NHPI présente une caractéristique physico-chimique assez limitante : il est peu soluble dans les solvants peu polaires tels que les hydrocarbures. C'est pourquoi la plupart des réactions d'oxydation aérobie discutées jusqu'ici ont été réalisées dans des solvants polaires tels que l'acétonitrile ou l'acide acétique. Or dans le cas d'intérêt industriel de l'oxydation du cyclohexane, la très faible solubilité du NHPI dans le cyclohexane lui-même s'avère un frein important à son développement. Le groupe d'Ishii a donc synthétisé des analogues du NHPI portant des chaînes alkyles pour augmenter sa lipophilie (Schéma 1-30).⁸⁶ Ces derniers ont été testés et comparés au NHPI pour l'oxydation aérobie de cycloalcanes et les résultats montrent une bonne corrélation entre la longueur de la chaîne lipophile et l'activité catalytique, pour des performances meilleures que le NHPI (augmentation du TON d'un facteur maximal de 5). Les conditions utilisées ici sont particulières (très faibles charges de catalyseur et initiateurs) car l'objectif était l'étude de l'activité catalytique *via* le TON des catalyseurs et non le rendement de la réaction.

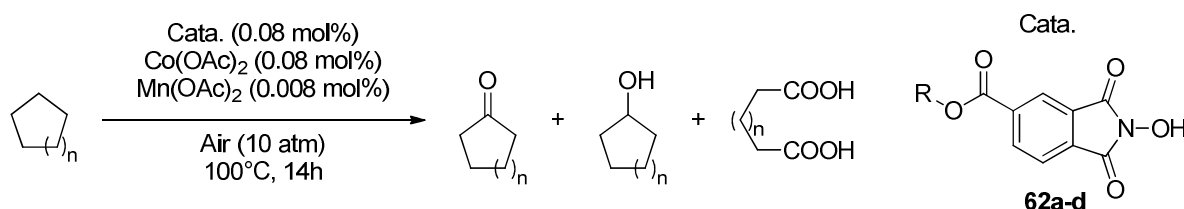


Schéma 1-30. Oxydation aérobie du cyclohexane sans solvant catalysée par des NHPI lipophiles.

Substrat					
Catalyseur	TON				
NHPI 22	9	11,7	22	48	9,7
62a (R = H)		8			
62b (R = C ₆ H ₁₃)		30			
62c (R = C ₁₂ H ₂₅)	20	56	110	140	33,5
62d (R = C ₁₄ H ₂₉)		60			

Tableau 1-8. Activités catalytiques (TON) des analogues à chaîne lipophile.

⁸⁶ Sawatari, N.; Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7889–7891.

Quelques années plus tard le groupe d'Ishii a également publié une étude sur des analogues aux chaînes latérales perfluorées ($R = CH_2-C_7F_{15}$ ou C_8F_{17}) qui montrent des résultats similaires en oxydation aérobie sans solvant du cyclohexane (augmentation du TON d'un facteur d'environ 2 par rapport au NHPI).⁸⁷

IV.2.c. Etude approfondie du NHTPPI

Au sein de notre groupe, la première série de tests d'oxydations aérobies catalysées par des analogues du NHPI avait notamment permis d'identifier le *N*-hydroxynaphtalimide **60** (NHNPI) et le *N*-hydroxytétraphénylphthalimide **61** (NHTPPI) comme alternative potentielle au NHPI (voir entrées 12 et 13 du Tableau 1-7), même si les rendements en acétophénone n'étaient pas supérieurs au NHPI.

Ceux-ci ont donc fait l'objet d'études plus approfondies par notre groupe et d'autres résultats sont venus confirmer les améliorations aperçues. En effet, dans le cas de l'oxydation aérobie de l'indane **63** en indanone **64** développée au laboratoire, dans des conditions douces, avec une charge en catalyseur diminuée (1 mol% au lieu de 10 mol% dans les systèmes d'Ishii), le NHTPPI montre un pouvoir catalytique bien supérieur au NHPI (Schéma 1-31).^{52,88}

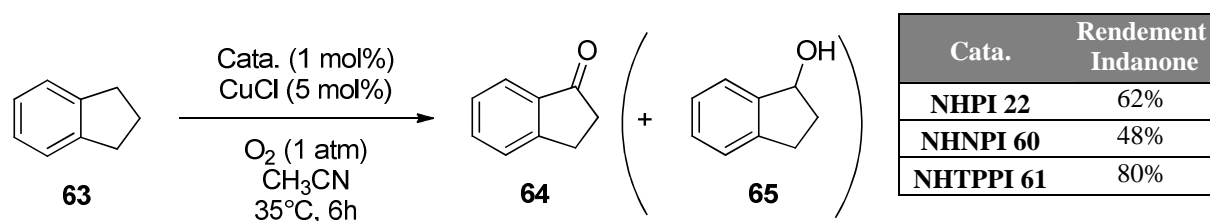


Schéma 1-31. Oxydation aérobie de l'indane.

Par la suite, des réactions d'oxydation aérobie catalysée par le NHTPPI sur d'autres substrats, dans les mêmes conditions (1 mol% de catalyseur), ont été menées dans le but de définir son spectre d'activité (Tableau 1-9). Il s'est avéré des plus performants avec les substrats comprenant une position benzylique secondaire (entrées 1 à 6) et dans une moindre mesure avec les alcools benzyliques (entrée 7) et les dérivés de toluène (entrée 8).⁵²

⁸⁷ Guha, S. K.; Obora, Y.; Ishihara, D.; Matsubara, H.; Ryu, I.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1323–1330.

⁸⁸ Nechab, M., *Synthèse et mise en oeuvre de nouveaux catalyseurs d'oxydation énantiosélectifs non métalliques*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2006**.







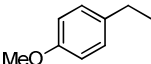
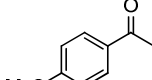
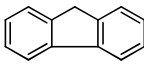
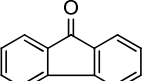


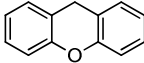
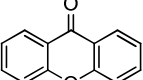
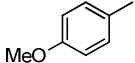
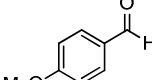
	Substrat	t	Produit	Rdt		Substrat	t	Produit	Rdt
1		6h		80%	5		7h		93%
2		18h		74%	6		23h		70%
3		48h		79%	7		24h		15%
4		18h		96%	8		48h		25%

Tableau 1-9. Oxydations aérobies catalysée par le NHTPPI.
Conditions : NHTPPI (1 mol%), CuCl (5 mol%), O₂ (1 atm), CH₃CN, 35°C.

Afin de mieux comprendre la meilleure efficacité du NHTPPI, notre groupe a réalisé des études cinétiques de décomposition des radicaux PINO et tétraphénylphthalimide-*N*-oxyde (TPPINO) dans les conditions de la réaction. Les constantes de cette cinétique de second ordre sont obtenues par réaction de NHPI ou NHTPPI (0,5 mmol.L⁻¹ dans l'acétonitrile) avec un équivalent de CAN, à 35°C, par suivi UV-visible :

- $k_d = 0,777 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ pour le radical PINO, soit une demi-vie de 43 min,
- $k_d = 0,132 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ pour le radical TPPINO, soit une demi-vie de 205 min.

Il en a été déduit que la meilleure activité catalytique du NHTPPI s'expliquerait par la plus grande stabilité de sa forme active, moins sensible à dégradation, et donc capable d'un plus grand TON. Au regard du mécanisme de formation du trimère de dégradation **43** (Schéma 1-16), il a été supposé que dans le cas du radical TPPINO, les substituants phényles notamment en *ortho* de la fonction imide apportent une gêne stérique qui limiterait l'ouverture du cycle maléimide et donc la formation du radical acyle et, d'une façon plus générale, empêchent toute attaque nucléophile sur le site carbonyle.

IV.3. Analogues polyaromatiques

Avec ces résultats et conclusions en main, notre groupe s'est alors orienté vers la synthèse d'analogues polyaromatiques avec diverses ramifications. Les premiers analogues ayant été synthétisés à partir d'anhydrides phthaliques substitués commerciaux,⁶⁸ il a fallu mettre en place différentes voies de synthèses multi-étapes pour accéder à des composés plus variés.

IV.3.a. Analogues naphthaléniques polyarylés via des isobenzofuranes

Les premières séries de catalyseurs potentiels ont été préparées par Nechab⁸⁸ et Jacq⁸⁹ au sein du laboratoire selon une stratégie commune d'accès à des analogues du NHNPI de structure générale **66**. L'étape clé de cette voie de synthèse est la cycloaddition [4+2] entre un 1,3-diarylisobenzofurane **67** et le maléimide **68** (Schéma 1-32).

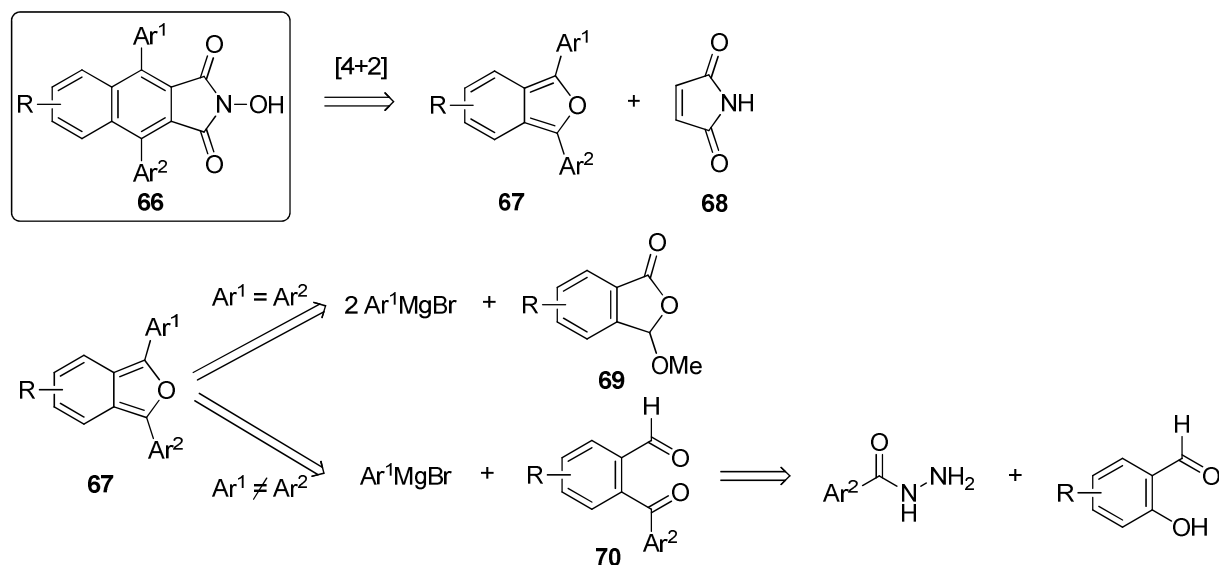


Schéma 1-32. Rétrosynthèse des composés de la série naphthalénique.

Pour l'obtention d'1,3-diarylbenzofuranes **67**, deux méthodologies de synthèse ont été développées : la première⁹⁰ pour la préparation de composés symétriques ($\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2$) grâce à une double addition magnésienne *one-pot* sur un 3-méthoxyphtalide **69**, la seconde⁹¹ permettant l'accès à des substrats dissymétriques ($\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$) en deux étapes dont une réaction de Kotali.⁹²

Les analogues du NHNPI obtenus ont été soumis à la réaction test de l'oxydation aérobie de l'indane (réaction : Schéma 1-31, résultats : Tableau 1-10).⁹³ Il est à noter que certains composés étudiés possèdent des liaisons biaryles atropoisomériques leur conférant de la chiralité (lorsqu' Ar^1 ou Ar^2 est substitué en *ortho*); cet aspect fera l'objet d'une discussion ultérieure (paragraphe IV.4).

⁸⁹ Jacq, J., *Synthèse et propriété de nouveaux N-hydroxyimides polyaromatiques*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2009**.

⁹⁰ Benderradji, F.; Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Synlett* **2006**, 2006, 2035–2038.

⁹¹ Jacq, J.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Org. Lett.* **2008**, 10, 3757–3760.

⁹² Katritzky, A. R.; Harris, P. A.; Kotali, A., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5049–5051.

⁹³ Une partie des résultats n'a pas été publiée.

	Catalyseur				Rdt indanone
1	22	NHPI			62%
2	60	NHNPI			48%
3	71	NHDPPi			58%
4	61	NHTPPI			80%
	Catalyseur	Ar ¹	Ar ²	R	Rdt indanone
5	66a	Ph	Ph	H	61%
6	66b	2-OMeC ₆ H ₄	Ph	H	45%
7	66c	4-OMeC ₆ H ₄	Ph	H	60%
8	66d	2-MeC ₆ H ₄	Ph	H	55%
9	66e	4-MeC ₆ H ₄	Ph	H	61%
10	66f	2-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	H	38%
11	66g	2-NH ₂ C ₆ H ₄	Ph	H	21%
12	66h	2-IC ₆ H ₄	Ph	H	57%
13	66i	3-IC ₆ H ₄	Ph	H	62%
14	66j	4-IC ₆ H ₄	Ph	H	70%
15	66k	3-OMeC ₆ H ₄	3-OMeC ₆ H ₄	H	67%
16	66l	4-OMeC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	H	62%
17	66m	Ph	Ph	3-NO ₂	75%
18	66n	Ph	Ph	3-NH ₂	23%
19	66o	Ph	Ph	3-Br	67%
20	66p	Ph	Ph	3-Ph	67%

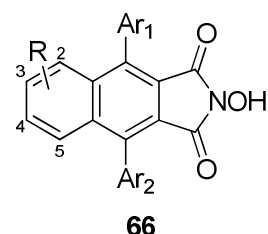
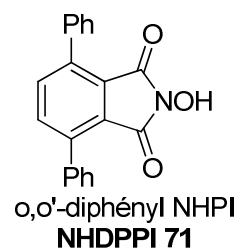


Tableau 1-10. Tests des catalyseurs de série naphthalénique en oxydation aérobie de l'indane.

Conditions : Catalyseur (1 mol%), CuCl (5 mol%), O₂ (1 atm), CH₃CN, 35°C, 6h.

Ce nouveau criblage a apporté quelques éléments de compréhension supplémentaire quant à une éventuelle relation structure-activité de ces catalyseurs :

- Le noyau naphthalénique est généralement moins actif que le noyau du NHTPPI, mais plus actif que le NHPI nu.
- La substitution par un groupement azoté tel que NH₂ ou NO₂ provoque généralement une perte d'activité (sauf **66m**, meilleur résultat).
- Il est difficile de définir une relation entre d'une part, la position ou la nature électronique ou stérique d'un substituant et, d'autre part, l'activité catalytique du composé.

Même si aucun de ces analogues n'a montré de réelle amélioration par rapport au NHTPPI, il faut retenir que la substitution variée sur un noyau polyaromatique peut apporter un gain de performance ; ainsi notre groupe a persévéré dans la synthèse d'analogues divers.

IV.3.b. Analogues polyaromatiques obtenus par cyclotrimérisation

[2+2+2]

Une seconde méthodologie de synthèse a été développée dans notre groupe par Alvarez⁹⁴ pour l'accès à un nouveau noyau benzénique présentant une fonction carbonée pontante sur la partie « Ouest » du catalyseur (Schéma 1-33, structure **72**). De façon analogue à la méthode précédente, l'étape-clé est une cycloaddition entre un précurseur polysubstitué et le maléimide : il s'agit de la cyclotrimérisation [2+2+2] d' α,ω -diynes **73** avec le maléimide **68** catalysée par des complexes d'iridium ou de rhodium.⁹⁵

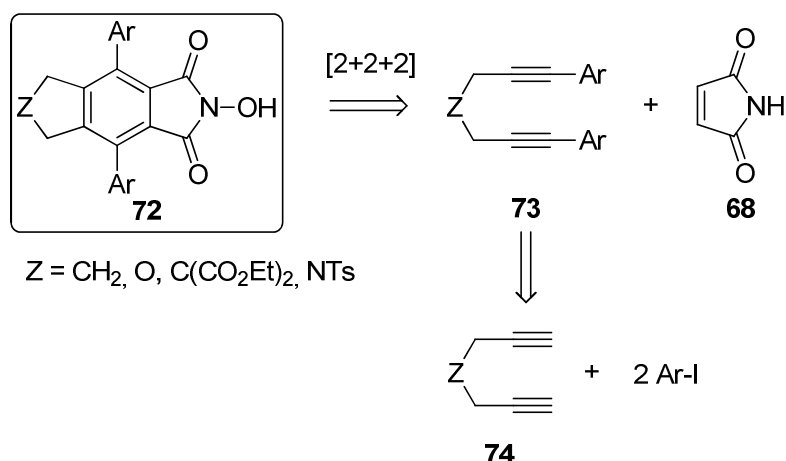


Schéma 1-33. Rétrosynthèse des composés polyaromatiques *via* cyclotrimérisation [2+2+2].

Certains des composés obtenus ont aussi été évalués pour leur potentiel catalytique dans la réaction test d'oxydation aérobie de l'indane (réaction : Schéma 1-31, résultats : Tableau 1-11).

⁹⁴ Alvarez-Galan, L., *Synthèse de N-hydroxyphtalimides hautement fonctionnalisés via la cyclotrimérisation de alpha-oméga diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2009**.

⁹⁵ Alvarez, L.; Bessières, B.; Einhorn, J., *Synlett* **2008**, 2008, 1376–1380.

Catalyseur				Rdt indanone
1	22	NHPI		62%
2	61	NHTPPI		80%
Catalyseur	Z	Ar	Rdt indanone	
3	72a	C(CO ₂ Et) ₂	Ph	65%
4	72b	C(CO ₂ Et) ₂	4-OMeC ₆ H ₄	57%
5	72c	C(CO ₂ Et) ₂	4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	43%
6	72d	C(CO ₂ Et) ₂	4-ClC ₆ H ₄	40%
7	72e	CH ₂	Ph	54%
8	72f	O	4-OMeC ₆ H ₄	32%
9	72g	CH ₂	4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	54%
10	72h	O	4-ClC ₆ H ₄	65%

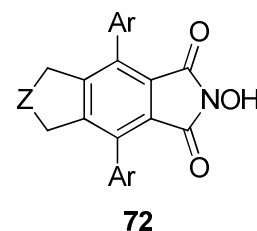


Tableau 1-11. Tests des catalyseurs d'Alvarez en oxydation aérobie de l'indane.
Conditions : Catalyseur (1 mol%), CuCl (5 mol%), O₂ (1 atm), CH₃CN, 35°C, 6h.

Cette série de composés n'a pas montré de performances accrues, les catalyseurs ayant au mieux une activité comparable au NHPI. On note qu'une fois encore il est impossible de rationaliser un lien entre la substitution et le rendement de la réaction.

IV.3.c. Analogues polyaromatiques via des cyclodiènes polysubstitués

Fort du savoir-faire du laboratoire en réaction de Diels-Alder entre un isobenzofurane **67** et le maléimide, Vanel⁹⁶ a développé une stratégie similaire pour l'obtention d'analogues aux divers noyaux polyaromatiques (Schéma 1-34). Différents adduits de Diels-Alder, sous la forme de cyclodiènes **75** préalablement substitués, ont été préparés.⁹⁷

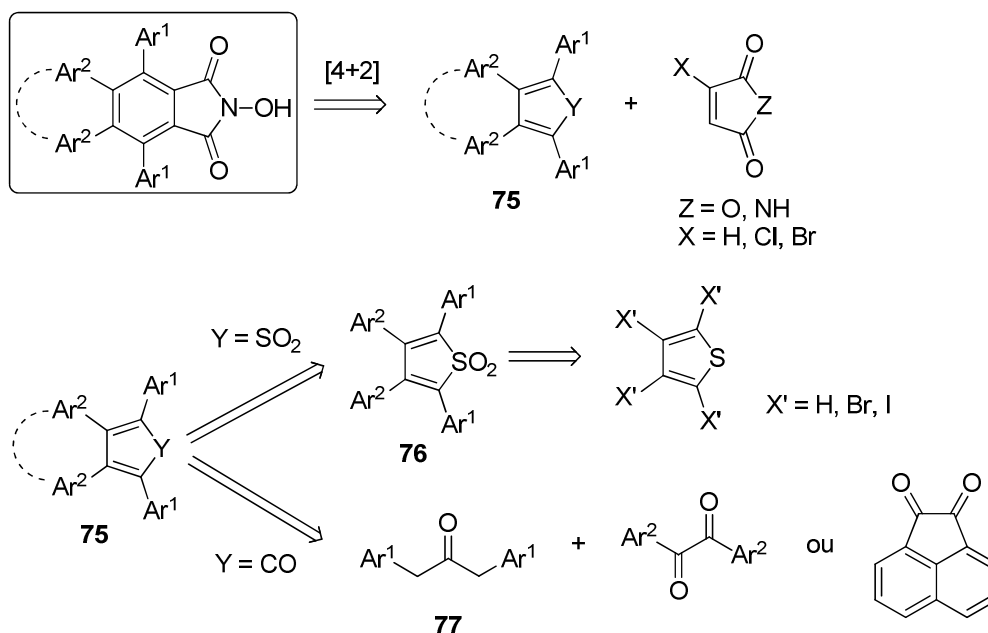


Schéma 1-34. Rétrosynthèse pour les composés polyaromatiques *via* des cyclodiènes.

⁹⁶ Vanel, R., *Conception de catalyseurs d'oxydation non métalliques utilisant l'oxygène de l'air*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2011**.

⁹⁷ Vanel, R.; Berthiol, F.; Bessières, B.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Synlett* **2011**, 2011, 1293–1295.

Deux séries de composés sont obtenues : la première contient le noyau tétraarylphtalimide du NHTPPI **61** avec divers substituants en positions *para*, la seconde présente un nouveau cœur acénaphthophtalimide diarylé, dont le composé non substitué est le *N*-hydroxydiphénylacénaphthophtalimide (NHDAPI) **78**. Ces substrats ont fait l'objet du criblage du laboratoire en catalyse d'oxydation aérobie de l'indane (réaction : Schéma 1-31, résultats : Tableau 1-12).⁹⁶

	Catalyseur	R ¹	R ²	Rdt indanone
1	NHTPPI 61	H	H	80%
2	61a	OMe	H	78%
3	61b	Br	H	75%
4	61c	CN	H	71%
5	61d	H	OMe	73%
6	61e	H	Br	76%
7	61f	H	CN	73%
8	61g	OMe	OMe	72%
9	61h	Br	Br	78%
10	61i	CN	CN	74%
	Catalyseur	R	Rdt indanone	
11	NHDAPI 78	H	77%	
12	78a	2-OMe	77%	
13	78b	4-OMe	71%	
14	78c	2-Me	81%	
15	78d	4-Me	81%	
16	78e	2-Br	68%	
17	78f	4-Br	68%	
18	78g	4-Cl	75%	
19	78h	4-CN	84%	
20	78h	4-CN (24h)	88%	

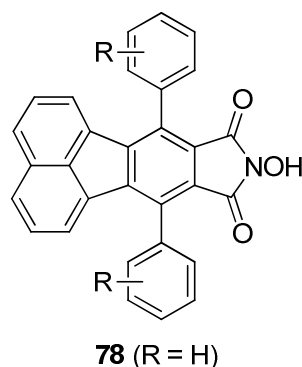
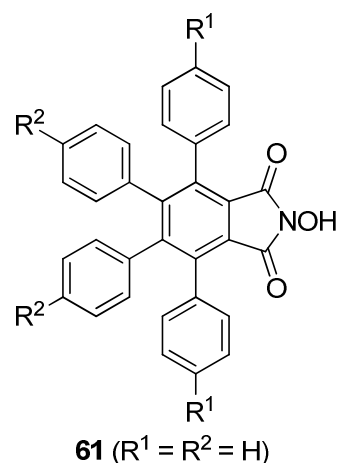


Tableau 1-12. Tests des catalyseurs de Vanel en oxydation aérobie de l'indane.
Conditions : Catalyseur (1 mol%), CuCl (5 mol%), O₂ (1 atm), CH₃CN, 35°C, 6h.

Le bilan de cette nouvelle série de tests est assez prometteur puisque les rendements sont tous bons et supérieurs au NHPI. Certains composés ont des activités catalytiques proches voire meilleures que le NHTPPI, notamment en série acénaphthénique, avec le NHDAPI et le catalyseur **78h** (R = 4-CN, entrées 19 et 20 du Tableau 1-12) qui prouve une bonne durée de vie car encore actif après 6h de réaction. Cependant, une relation structure-activité est encore une fois difficile à établir précisément à cause de tendances contradictoires.

IV.4. Analogues chiraux

Parmi les différentes séries d'analogues synthétisés dans notre groupe, certains composés sont chiraux car ils présentent un ou plusieurs axe(s) d'atropoisomérisation et peuvent ouvrir la voie à une version asymétrique de la catalyse d'oxydation aérobie.

IV.4.a. Première génération de catalyseurs chiraux

Les premiers analogues chiraux **79a** et **79b** (Schéma 1-35) ont été préparés et testés conjointement à la première génération de catalyseurs diversement substitués (paragraphe IV.2.a).⁶⁸ Ils montrent des activités catalytiques inférieures à NHPI et NHNPI pour l'oxydation aérobie achirale de l'indane.⁸⁸ Cependant l'indane 2,2-disubstitué **80** (prochiral) est oxydé modérément avec une énantiosélectivité très faible. Des résultats légèrement meilleurs sont obtenus pour le dédoublement cinétique de l'acétal cyclique racémique **81** avec un facteur de stéréosélectivité⁹⁸ maximal de 2 à 50% de conversion.⁹⁹

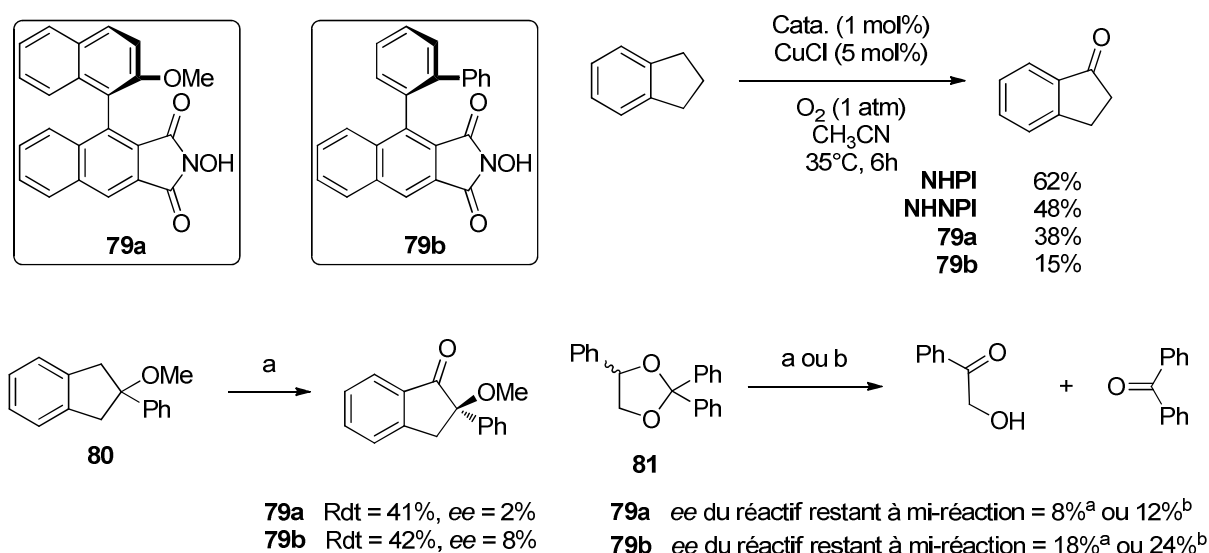


Schéma 1-35. Premiers analogues chiraux et leurs tests en oxydation aérobie énantiosélective.

Conditions : a = Catalyseur (10 mol%), MeCHO (1 éq), O₂ (1 atm), CH₃CN, 25°C, 5h.

b = Catalyseur (10 mol%), CuCl (10 mol%), O₂ (1 atm), CH₃CN, 25°C.

Notre équipe a réalisé une étude théorique qui a permis de déterminer qu'une approche faciale du substrat avait lieu par rapport au radical PINO dans les réactions d'oxydations en présence d'O₂ sans considération de chiralité. Cela s'explique notamment par la position de l'électron célibataire dans une orbitale de type π placée dans un plan nodal perpendiculaire à celui du motif phthalimide (Figure 1-3).^{38b}

⁹⁸ Facteur de sélectivité $s = \frac{k_{\text{rapide}}}{k_{\text{lent}}} = \frac{\ln[(1-\text{Conv.})(1-ee)]}{\ln[(1-\text{Conv.})(1+ee)]}$ Voir : Eliel, E. L.; Wilen, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons Inc, 1994, p. 396.

⁹⁹ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abadi, C.; Pierre, J.-L., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4542–4546.

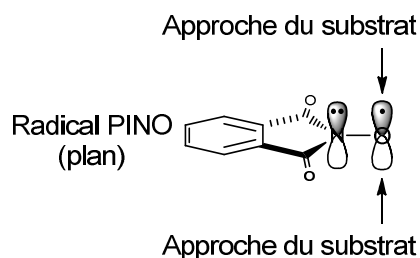


Figure 1-3. Approche faciale du substrat sur le radical PINO.

Il a donc été supposé que les caractéristiques structurales des analogues chiraux privilégient l'une ou l'autre face pour l'approche du substrat (Figure 1-4).

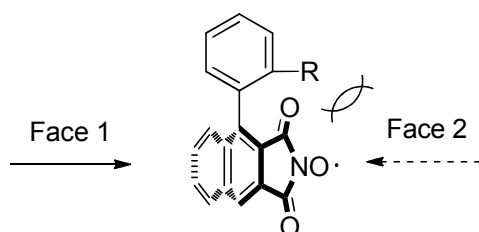


Figure 1-4. Approche faciale supposée préférentielle sur un radical PINO chiral.

IV.4.b. Seconde génération : analogues chiraux naphtaléniques de symétrie C_2 .

Sur la même idée, une seconde génération d'analogues chiraux du NHPI a été préparée selon la voie de synthèse vue pour la série naphtalénique **66** (Schéma 1-32) excepté pour le dédoublement final des diastéréoisomères et leur fonctionnalisation (séquence détaillée dans le Chapitre 4). Ces composés comportent deux fois le même groupement phényle *ortho*-substitué de chaque côté du noyau naphtalénique, ils présentent donc un axe de symétrie C_2 (Figure 1-5). Chaque énantiomère *trans* est imaginé capable de beaucoup plus influencer une approche énantiosélective que la première génération ne comportant qu'un seul substituant sur le noyau central.

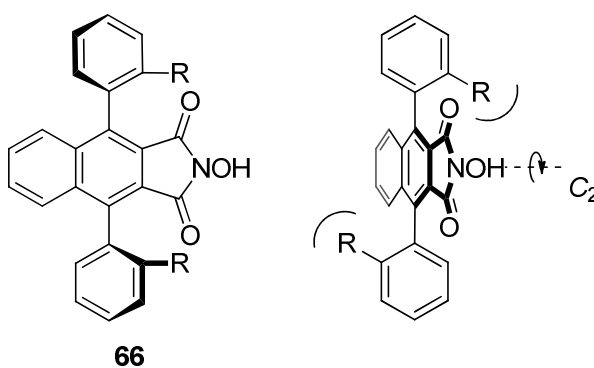


Figure 1-5. Analogues chiraux naphtaléniques de symétrie C_2 .

En catalyse asymétrique d'oxydation aérobie, ces composés ont montré à nouveau de faibles énantiosélectivités pour la formation d'indanones chirales à partir d'indanes prochiraux (maximum 10% d'*ee*, conditions et substrats similaires à **80**, Schéma 1-35).⁸⁸ Le dédoublement cinétique d'oxazolidines **82** (Schéma 1-36) a quant à lui montré des résultats plus intéressants, dont les meilleurs sont consignés ici (Tableau 1-13 et Tableau 1-14).¹⁰⁰

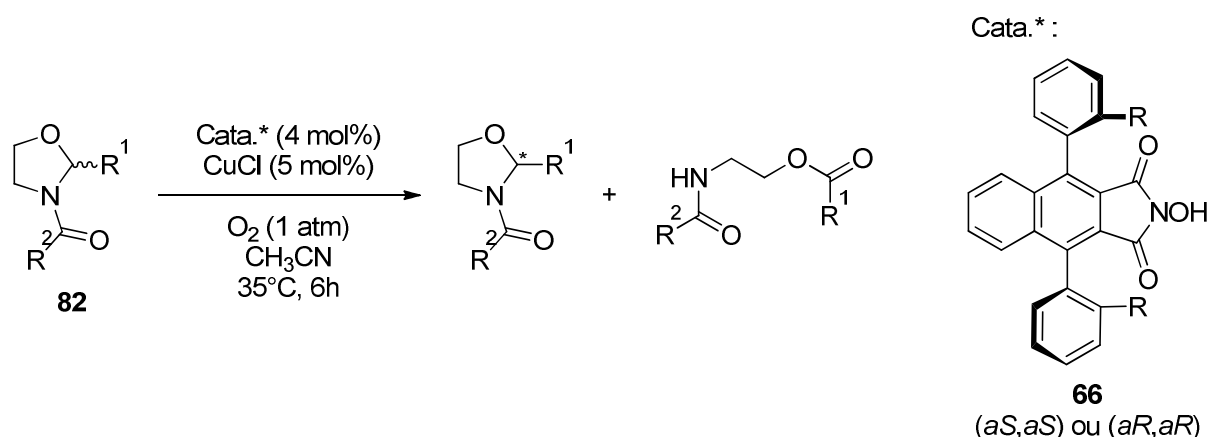


Schéma 1-36. Dédoublement cinétique d'oxazolidines racémiques par des NHPI chiraux.

	Catalyseur	R	Configuration	Conv. après 24h	<i>ee</i>	<i>s</i>
1	66q	OMe	(<i>aS, aS</i>)	40%	5%	1.2
2	66r	OTIPS	(<i>aS, aS</i>)	64.5%	30%	1.8
3	66s	OTf	(<i>aR, aR</i>)	53%	28% ^a	2
4	66t		(<i>aS, aS</i>)	52%	23%	1.9
5	66u		(<i>aS, aS</i>)	37%	20%	2.4
6	66v		(<i>aS, aS</i>)	53%	50%	4.1
7	66w		(<i>aS, aS</i>)	25%	22%	6
8	66x		(<i>aS, aS</i>)	50%	65%	9
9	66y		(<i>aS, aS</i>)	70%	91%	6.5
10	66y		(<i>aS, aS</i>)	80% ^b	99%	6.5
11	66y		(<i>aR, aR</i>)	27%	20% ^a	4
12	79b	Ph ^c	(<i>aR</i>)	75%	28% ^a	1.5

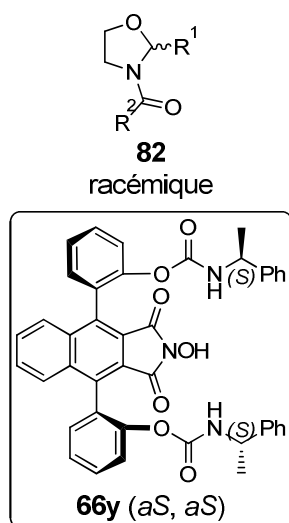
Tableau 1-13. Criblage de catalyseurs chiraux dans le dédoublement cinétique d'une oxazolidine racémique.

Conditions : voir Schéma 1-36, concentration 0.01M.

^a Deuxième énantiomère majoritaire. ^b Concentration de 0,1M. ^c Un seul substituant, voir Schéma 1-35.

¹⁰⁰ Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3080–3083.

A l'analyse du Tableau 1-13, on remarque tout d'abord une stéréosélectivité grâce à la relation entre la configuration absolue du catalyseur et l'énantiomère majoritairement isolé. Une grande amélioration dans les facteurs de sélectivité est observée en présence d'une fonction carbamate (entrées 6 à 11). Le meilleur résultat est obtenu avec **66y**, qui porte un groupement terminal (1-phényléthyl)carbamate comprenant une position chirale supplémentaire (entrées 9 à 11) : un *ee* de 99% est obtenu à 80% de conversion en utilisant un milieu plus concentré (entrée 10). Ce composé **66y** est gardé comme catalyseur pour tester le dédoublement cinétique d'autres oxazolidines (Tableau 1-14).



	Oxazolidine	R ¹	R ²	t	Conv.	ee	s
1	82a	Ph	Ph	24h	80%	99%	6.5
2	82b	<i>t</i> Bu	Ph	2h	71%	85%	5
3	82c	Ph	<i>t</i> Bu	4h	50%	26% ^a	2.2
4	82d	Ph	Bn	5h	55%	4.2%	1.1
5	82e	Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₄	24h	50%	45%	4
6	82f	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	0.8h	52%	67%	8.7
7	82f	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	1.2h	75%	> 99%	8.7
8	82f	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	2h	52.5%	70%	9.1 ^b
9	82g	<i>t</i> Bu	4-OMeC ₆ H ₄	1.5h	76%	76%	4.9
10	82h	2-FC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	1h	52%	84%	21
11	82i	2-ClC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	2h	51%	89%	41
12	82j	2-BrC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	3.2h	41%	60%	24
13	82k	4-BrC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	0.6h	67%	90%	7
14	82l	2-IC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	2.3h	39%	60%	> 50

Tableau 1-14. Dédoublement cinétique d'oxazolidines racémiques par le catalyseur chiral **66h**.

Conditions : voir Schéma 1-36, concentration 0.1M.

^a Deuxième énantiomère majoritaire. ^b 1 mol% de catalyseur.

Au bilan du Tableau 1-14, la structure du substrat a diverses influences sur les caractéristiques (cinétique et/ou stéréosélectivité) de son dédoublement cinétique catalysée par **66y** en conditions aérobies. Un facteur de stéréosélectivité notable d'environ 9 est atteint avec l'oxazolidine **82f** (R₁ = Ph, R₂ = 4-OMeC₆H₄, entrées 6 à 8), même à 1 mol% de catalyseur (entrée 8). L'ajout d'un halogène en *ortho* sur R₁ (entrées 10 à 14) diminue peu la cinétique mais augmente sensiblement la stéréosélectivité, pour atteindre un *s* > 50 pour **82l** qui possède R₁ = 2-IC₆H₄ (entrée 14),¹⁰⁰ résultat sans précédent dans la littérature concernant un processus radicalaire.¹⁰¹

¹⁰¹ Pour une revue sur les processus radicalaires énantiosélectifs, voir : Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3263–3296.

IV.4.c. Bilan et perspectives

Des résultats très prometteurs sont obtenus en catalyse asymétrique pour le dédoublement cinétique d'oxazolidines grâce aux composés **66v-y** de type dicarbamates dans la série d'analogues naphthaléniques (entrées 6 à 11 du Tableau 1-13). Une hypothèse est formulée pour lier l'activité catalytique à cette fonction carbamate : une liaison hydrogène intramoléculaire se formerait entre le groupement NH d'un carbamate et un carbonyle de la fonction imide, ce qui forcerait une conformation où le substituant sur l'azote du carbamate (1-phényléthyle dans le cas du catalyseur **66y**) serait proche du site actif. Les modélisations moléculaires effectuées grâce au logiciel Chem3D permettent de montrer cette conformation particulière au minimum d'énergie (Figure 1-6).⁸⁸

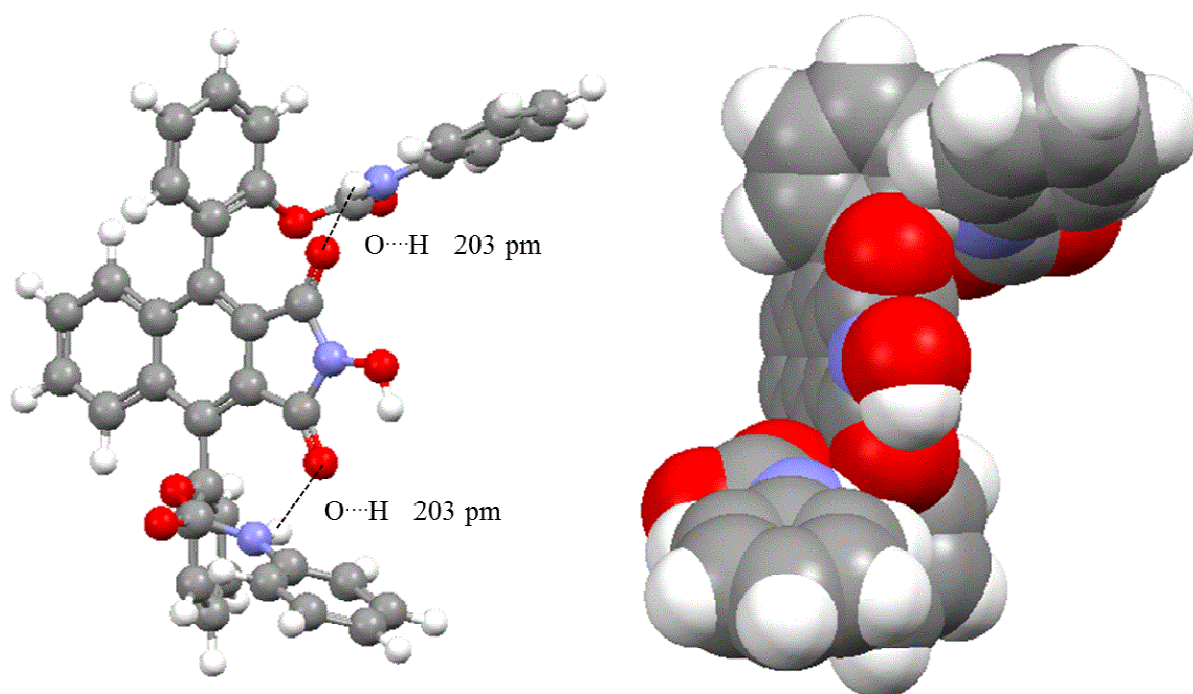


Figure 1-6. Conformation préférentielle simulée du catalyseur **66y**.

Des diphenolphtalimides énantiopurs, précurseurs d'autres analogues chiraux du NHPI, ont été préparés dans la série acénaphthénique (Figure 1-7).⁹⁶

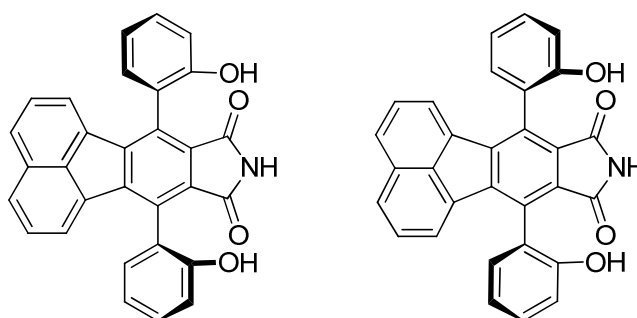


Figure 1-7. Précurseurs chiraux en série acénaphthénique.

Ces diphenolphtalimides énantio-purs sont des intermédiaires clés pour l'accès à des composés chiraux comportant des substitutions variées telles que des fonctions carbamates (voir Chapitre 4). Des travaux sont en cours pour l'accès à de nouvelles séries de catalyseurs potentiellement énantiosélectifs.

V. Conclusion

Les réactions d'oxydations sont omniprésentes en synthèse organique et l'utilisation de l'oxygène moléculaire apparaît inévitable d'un point de vue des enjeux industriels et environnementaux. Depuis plus de 15 ans, le développement du NHPI, par le groupe d'Ishii principalement, a montré qu'il représente une très bonne alternative aux procédés historiques d'oxydation : cette molécule organique simple d'accès s'avère efficace en quantité catalytique, en présence d'un initiateur, métallique ou non, sous une pression modérée d'oxygène et en conditions très douces. Les substrats cibles sont variés (alcane, hydrocarbures benzyliques, alcools, acétals...) et les rendements sont corrects avec de bonnes sélectivités. Cependant l'efficacité du catalyseur (charge catalytique nécessaire de 10 mol% dans la plupart des cas présentés par Ishii) reste encore un point d'amélioration.

Notre groupe a apporté sa contribution dans ce domaine notamment par la synthèse et l'étude approfondie d'analogues du NHPI, afin d'accéder à des systèmes catalytiques encore plus efficaces et de mieux comprendre les mécanismes et les paramètres régissant cette réactivité. Le NHTPPI est encore aujourd'hui l'un des catalyseurs les plus performants, mais certains substituants ont parfois apporté de bonnes surprises pour l'activité d'analogues polyaromatiques divers.

Des composés atropoisomériques ont également été préparés et étudiés en catalyse asymétrique. Les meilleurs d'entre eux ont montré une stéréosélectivité très bonne pour le dédoublement cinétique d'oxazolidines racémiques.

Le travail décrit dans ce manuscrit s'inscrit dans la continuité de ces recherches, axées vers le développement de catalyseurs polyaromatiques analogues au NHPI, toujours plus performants en oxydation aérobie et potentiellement actifs en catalyse asymétrique.

Chapitre 2.

Synthèse d'analogues silylés du NHPI

I. Stratégie initiale

Plusieurs méthodologies d'accès à des analogues polysubstitués du NHPI ont été développées ces dernières années au sein de notre groupe (voir Chapitre 1). Les composés obtenus ont montré diverses activités catalytiques pour l'oxydation aérobie en conditions douces, parmi lesquelles il faut retenir l'efficacité du NHTPPI et l'influence difficilement prévisible des différentes fonctions sur les groupements phényles. Il faut également garder à l'esprit le potentiel des composés chiraux en catalyse asymétrique. Ainsi les travaux décrits dans ce manuscrit ont pour objectif majeur l'obtention d'analogues du NHTPPI, avec une grande diversité au niveau de la substitution. Ces composés présenteraient des caractéristiques structurales intéressantes : un plan de symétrie dans le cas de structure de type **I** (Figure 2-1) ou bien deux axes d'atropoisomérisation et une symétrie C_2 pour des catalyseurs de type **II**, potentiellement énantiosélectifs en oxydation aérobie.

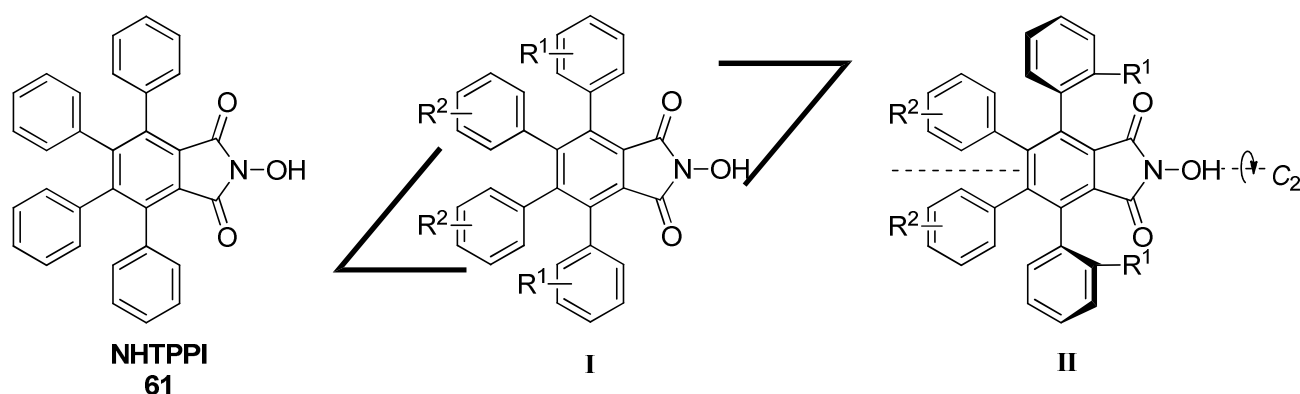


Figure 2-1. NHTPPI et ses analogues comme objectif.

Même si elles ont permis l'obtention d'un nombre important de composés variés, les voies de synthèse précédemment développées au laboratoire sont relativement longues et peu convergentes. En effet, elles requièrent la préparation de précurseurs comportant les substituants préalablement à la construction du noyau phthalimide *via* une réaction de cycloaddition de type [4+2]. Pour la mise en place d'une nouvelle méthodologie de synthèse d'analogues du NHTPPI, nous avons cherché le moyen d'introduire les substituants le plus tard possible dans la succession d'étapes. Nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation directe de noyaux de type *ortho*-phthalique.

I.1. Fonctionnalisation directe du noyau *ortho*-phtalique

L'éventail des réactions possibles est restreint autour de ce type de composés : par exemple, l'acide *ortho*-phtalique s'avère un très mauvais substrat pour une substitution électrophile aromatique. En effet, les acides carboxyliques désactivent le noyau aromatique et orientent en *méta*, ce qui pose des problèmes de régiosélectivité. On ne trouve dans la littérature guère que des réactions d'halogénéation datant de plus de 50 ans, effectuées dans des conditions dures sans amélioration moderne. Par exemple, la periodation de l'anhydride phtalique **83** a lieu dans l'acide sulfurique fumant avec un léger excès de diiode (Schéma 2-1).¹⁰²

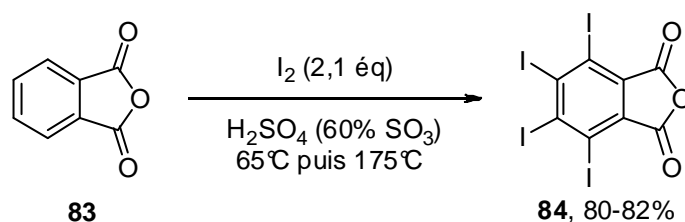


Schéma 2-1. Periodation de l'anhydride phtalique.

De même, on trouve divers résultats contradictoires quant à la régiosélectivité de la réaction de dibromation de l'anhydride phtalique dans l'acide sulfurique fumant avec différentes techniques d'isolement des produits.¹⁰³ Une publication récente donne cependant un rendement de 22% en acide 3,6-dibromophtalique **85** après recristallisation dans l'acide acétique (Schéma 2-2).¹⁰⁴

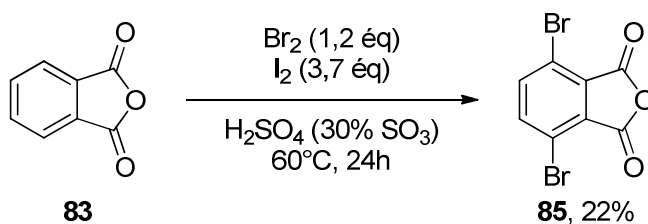


Schéma 2-2. Dibromation de l'anhydride phtalique par Guo.

I.1.a. Réactions d'*ortho*-métallation

L'acide *ortho*-phtalique apparaît intéressant dans le cadre de réactions de métallations *ortho*-dirigées (appelées en anglais « directed *ortho* metalation » ou « DoM ») de manière analogue à de nombreux dérivés d'acide benzoïque.

¹⁰² Allen, C. F. H.; Cressman, H. W. J.; Johnson, H. B., *Org. Synth.* **1947**, 27, 78–80.

¹⁰³ Pour une discussion sur les dibromations d'anhydride phtalique, voir : Allen, C. F. H.; Frame, G. F.; Wilson, C. V., *J. Org. Chem.* **1941**, 06, 732–749.

¹⁰⁴ Guo, X.; Kim, F. S.; Jenekhe, S. A.; Watson, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7206–7207.

Ce phénomène a été découvert simultanément par Gilman¹⁰⁵ et Wittig¹⁰⁶ en 1939-1940 ; ils ont observé la déprotonation en position *ortho* de l'anisole en présence d'un excès de *n*-butyllithium. Le principe général est le suivant : un noyau phényle **86** substitué par un groupement directeur (ou « Directing Metalation Group », DMG), est soumis à déprotonation par une base forte de type alkyl-métal (alkyl-lithium la plupart du temps) pour donner naissance à un intermédiaire **88** métallé en *ortho*. Le groupement directeur interagit avec le métal par chélation ou complexation et place donc la base forte à proximité du proton en position *ortho*. Puis l'ajout d'un électrophile dans le milieu permet l'accès au produit *ortho*-substitué **89** (Schéma 2-3).

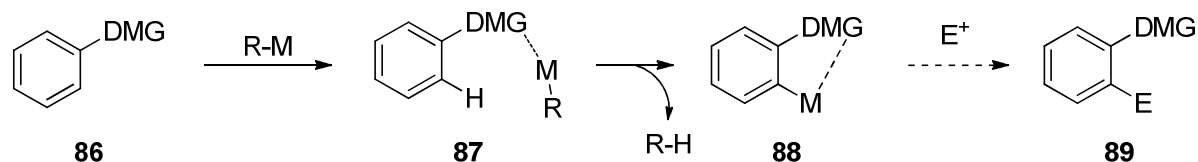


Schéma 2-3. Mécanisme général de l'*ortho*-métallation.

Cette réactivité a été très étudiée depuis sa découverte, pour des utilisations avec une grande variété de substrats et d'électrophiles.¹⁰⁷ Des efforts ont été particulièrement portés au développement de certains groupements directeurs, dont une liste détaillée a été faite en 1990 par Snieckus dans une revue.¹⁰⁸ Les meilleurs d'entre eux sont des dérivés d'acide carboxylique tels que des esters, des amides, des oxazolines, des acétals ou des imines. Plus particulièrement, les amides ont énormément retenu l'attention : des substrats tels que des benzamides secondaires¹⁰⁹ et surtout tertiaires¹¹⁰ ont montré de très bonnes performances dans des réactions d'*ortho*-métallation suivies de substitutions électrophiles.

Par exemple, Beak a rapporté l'utilisation du *N,N*-diéthylbenzamide **90** (Schéma 2-4)^{110a} qui s'est avéré très efficace dans ces études, notamment grâce à sa facilité d'accès, sa bonne aptitude à orienter la métallation et sa résistance aux attaques nucléophiles.¹¹¹

¹⁰⁵ Gilman, H.; Bebb, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109–112.

¹⁰⁶ Wittig, G.; Pieper, G.; Fuhrmann, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1193–1197.

¹⁰⁷ (a) Gilman, H.; Morton, J. W., In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1954; Vol. 8, pp. 258–304; (b) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R., In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1979; Vol. 26, pp. 1–360.

¹⁰⁸ Snieckus, V., *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933, et les références citées dans cette revue.

¹⁰⁹ Puterbaugh, W. H.; Hauser, C. R., *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 853–856.

¹¹⁰ (a) Beak, P.; Brown, R. A., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1823–1824; (b) Snieckus, V., *Heterocycles* **1980**, *14*, 1649; (c) Beak, P.; Snieckus, V., *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 306–312; (d) Mills, R. J.; Horvath, R. F.; Sibi, M. P.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1145–1148.

¹¹¹ Des réactions d'oligomérisation peuvent avoir lieu si le groupement directeur est sensible à l'attaque nucléophile de l'intermédiaire métallé.

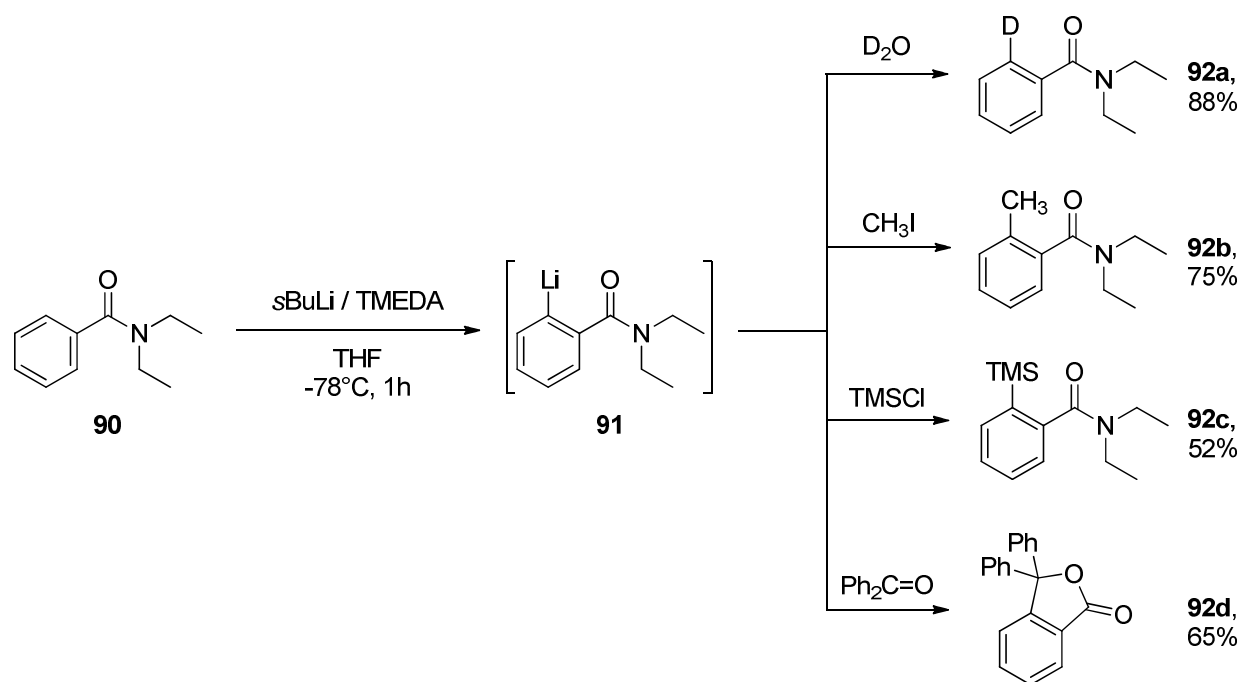
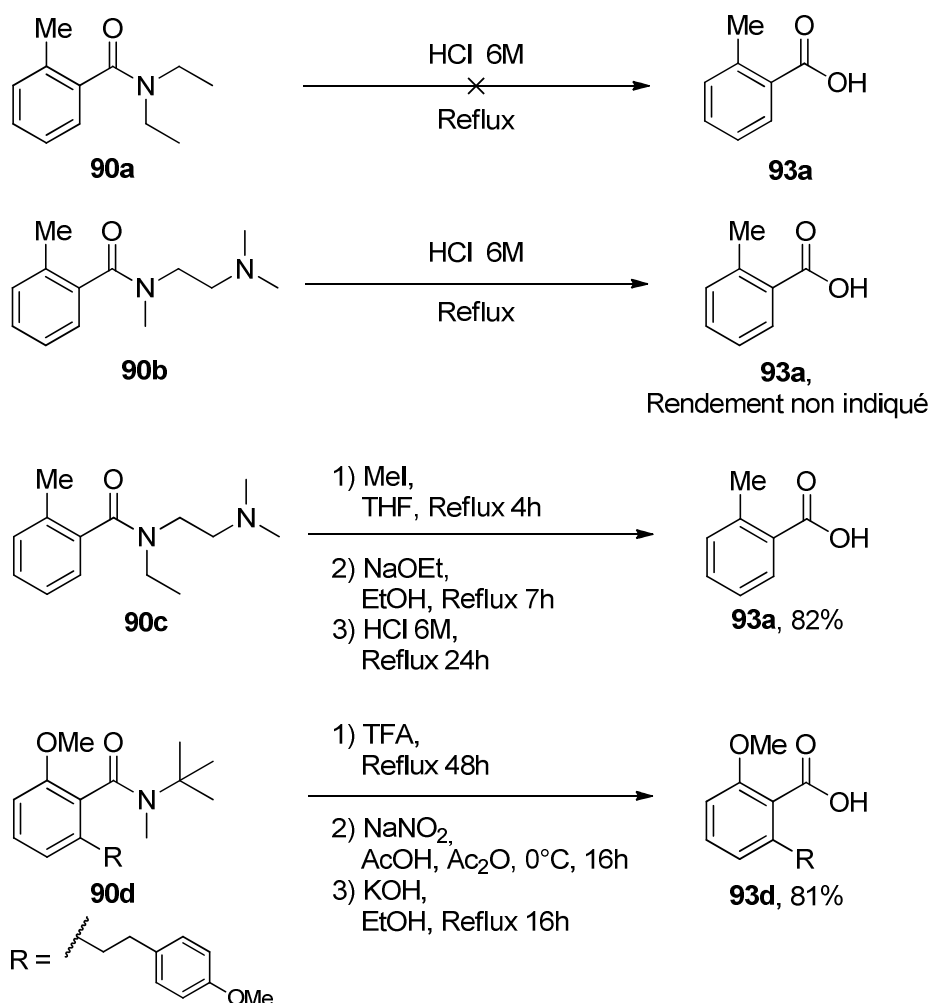


Schéma 2-4. *Ortho*-métallation de *N,N*-diéthylbenzamide puis addition d'électrophile, par Beak.¹¹⁰

Cependant, ce dernier point est également un inconvénient de taille, puisque cet amide tertiaire est très difficile à modifier pour l'obtention ultérieure d'une autre fonctionnalité. Comins¹¹² et Reitz¹¹³ ont développé des dérivés de benzamides tertiaires qui seraient hydrolysables, mais leurs conditions d'hydrolyse demandent plusieurs étapes et des conditions très dures telles qu'un long reflux dans l'acide chlorhydrique ou la potasse alcoolique concentrés, pour l'obtention d'acides benzoïques simples (Schéma 2-5). De plus, les benzamides 2,6-disubstitués tels que **90d** sont décrits comme plus difficiles à hydrolyser que les dérivés monosubstitués.

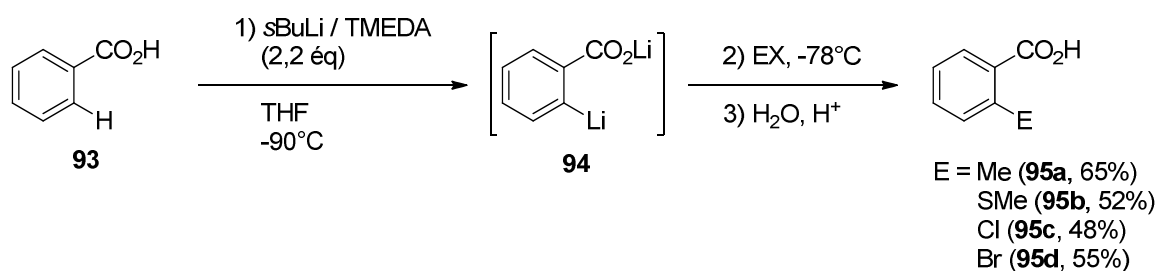
¹¹² Comins, D. L.; Brown, J. D., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3566–3572.

¹¹³ Reitz, D. B.; Massey, S. M., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1375–1379.

Schéma 2-5. Hydrolyses difficiles des benzamides tertiaires proposées par Comins¹¹² et Reitz¹¹³.

Afin d'avoir un groupement plus modulable par la suite, Mortier s'est intéressé à l'utilisation d'acides carboxyliques nus. Cette idée paraissait initialement complexe car le groupement carboxylate est suffisamment électrophile pour subir l'addition d'un organolithien nucléophile plutôt que la métallation, ce qui formerait donc des dérivés de cétones.¹¹⁴ Cependant, Mortier a réussi à développer un système du type *s*BuLi / TMEDA qui, à basse température, permet la double déprotonation de l'acide benzoïque **93** en *ortho*-lithiobenzoate de lithium **94** et qui peut ensuite être placé en présence d'un électrophile.¹¹⁵

¹¹⁴ Voir réf. 107b, p. 68.¹¹⁵ Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042–4044.

Schéma 2-6. *Ortho*-lithiation de l'acide benzoïque **93** par Mortier.

Par la suite, Mortier a étendu cette méthodologie à divers acides benzoïques et différents électrophiles pour l'accès à des composés aromatiques avec trois ou quatre substituants contigus.¹¹⁶ Cependant, une étude comparative avec d'autres groupements directeurs a permis de classer l'acide carboxylique comme moyennement performant pour la métallation *ortho*-dirigée, bien en-deçà de fonctions telles que les amides tertiaires, sulfonamides, oxazolines et carbamates.¹¹⁷

Mortier a également étudié la réactivité d'acides benzoïques substitués par une ou plusieurs fonction(s) méthoxy(s) ou halogène(s), qui sont également des groupements directeurs classés comme modérés.¹⁰⁸ Par exemple, l'utilisation de divers systèmes de bases lithiées permet la substitution régiosélective des différentes positions des isomères **93e-g** de l'acide anisique (Figure 2-2).¹¹⁸ Le même travail a été réalisé sur les acides benzoïques **93h-j** diversement halogénés.¹¹⁹

¹¹⁶ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J.-L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1265–1271.

¹¹⁷ Ameline, G.; Vaultier, M.; Mortier, J., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8175–8176.

¹¹⁸ (a) Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J., *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445–2448; (b) Nguyen, T.-H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 765–768; (c) Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419–3429; (d) Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J., *Tetrahedron* **2008**, 64, 10552–10557.

¹¹⁹ (a) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 881–884; (b) Gohier, F.; Mortier, J., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030–2033; (c) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501–1504; (d) Gohier, F.; Castanet, A.; Mortier, J., *Synth. Commun.* **2005**, 35, 799–806.

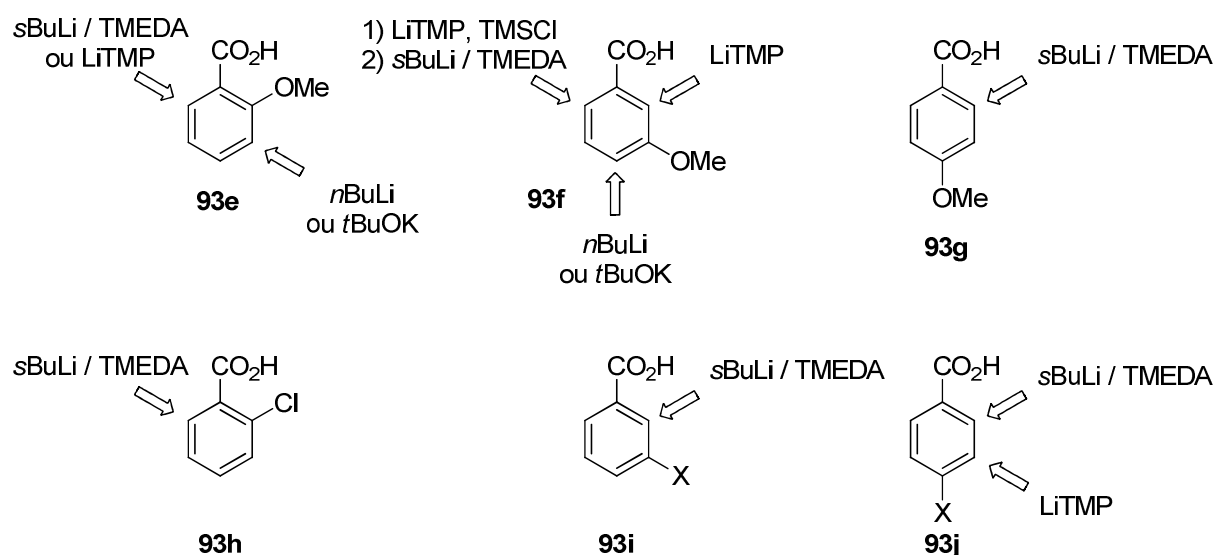


Figure 2-2. *Ortho*-métallation régiosélective des isomères de l'acide anisique et d'acides halobenzoïques.

1.1.b. Vers la bis-ortho-métallation d'acide phtalique

Dans le but d'obtenir des acides *ortho*-phtaliques 3,6-disubstitués, l'application de la méthodologie de Mortier à la fonctionnalisation directe de l'acide *ortho*-phtalique **96** nous amène à un problème de taille : l'intermédiaire de réaction **97** avant ajout de l'électrophile devrait être une espèce tétra-anionique (Schéma 2-7).

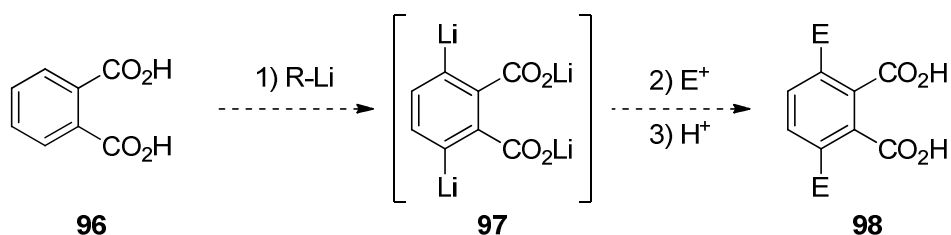


Schéma 2-7. Bis-*ortho*-lithiation supposée de l'acide phtalique.

Or, Schlosser a montré que la génération d'espèces benzéniques tri-lithiées semblait impossible, et que l'obtention d'intermédiaires aryles di-lithiés n'était possible qu'avec des substrats possédant des groupements directeurs très peu labiles tels que fluor ou méthoxy et à très basse température (-100 à -75°C). Ainsi, la double lithiation du 1,4-diméthoxybenzène et du 1,3,5-triméthoxybenzène sont réalisées, de même pour le 1,3,5-trifluorobenzène, qui voit pourtant ses 3 atomes de fluor remplacés par les groupements *tert*-butyles issus du *tert*-butyllithium utilisé. Cependant les fonctions déprotonables ne sont pas évoquées.¹²⁰

Par conséquent, la probabilité de générer et d'accumuler efficacement l'espèce tétra-anionique **97** avant l'ajout d'électrophile nous est apparue très faible. Pour s'affranchir de ce problème, la réaction avec l'électrophile doit se passer dès que la première déprotonation /

¹²⁰ Schlosser, M.; Guio, L.; Leroux, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3822–3823.

lithiation sur le noyau aromatique a eu lieu, et de même pour la seconde addition (Schéma 2-8).

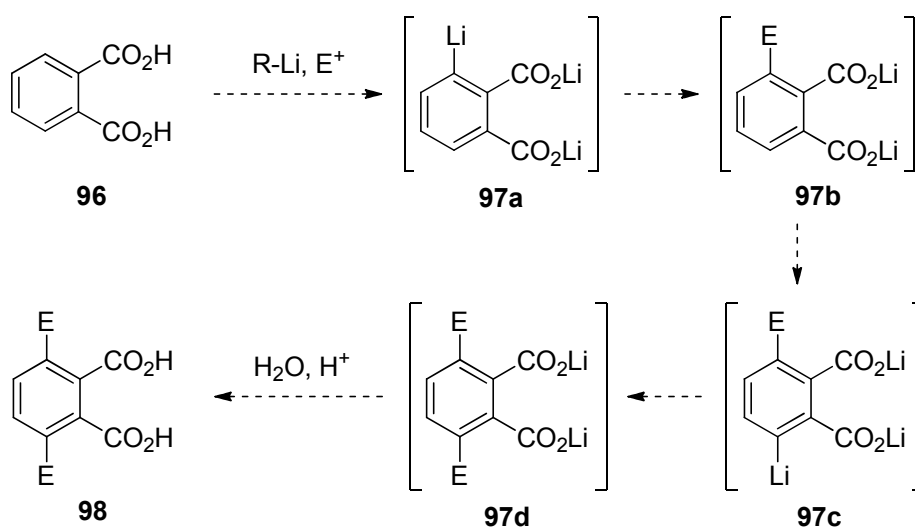


Schéma 2-8. Stratégie envisagée pour deux lithiations successives.

Cette stratégie implique donc la présence conjointe de la base lithiée et de l'électrophile dans le milieu réactionnel et que l'électrophile soit réactif à la température à laquelle a lieu la déprotonation (-78°C classiquement). Cette situation a été notamment étudiée en 1983 par Krizan et Martin qui cherchaient une alternative à l'utilisation des benzamides tertiaires de Beak et Snieckus.¹²¹ Ils ont proposé l'utilisation d'une base très encombrée telle que le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridinure de lithium (LiTMP)¹²² conjointement au chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) (Figure 2-3), dans le milieu dès le début de la réaction. Il s'agit de la technique dite de l'« *in-situ* quench » ou « *in-situ* trapping », qui avait initialement montré son utilité dans la préparation d'éthers d'énols silylés.¹²³

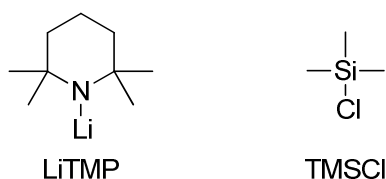


Figure 2-3. LiTMP et TMSCl.

Parmi les électrophiles classiques, le TMSCl est un des seuls à être insensible à un milieu très basique et surtout, la cinétique de sa réaction avec un nucléophile lithié est très favorable, même à -78°C. Ainsi, Krizan et Martin ont obtenu de très bons rendements pour

¹²¹ Krizan, T. D.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6155–6157.

¹²² Le LiTMP est reconnu pour être une base forte non-nucléophile, par opposition au *n*BuLi par exemple. Voir : Olofson, R. A.; Dougherty, C. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 582–584. Expérimentalement, elle est générée *in-situ* par réaction entre la TMP et un équivalent de *n*BuLi.

¹²³ House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324–2336.

l'*ortho*-lithiation / silylation de benzonitriles **99a-b** et de benzoates d'alkyles **101** et **103** (Schéma 2-9).¹²¹ Dans le cas de benzoates d'alkyles, une grande différence de rendements est observée entre les benzoates d'isopropyle et d'éthyle ; cela est probablement dû à des réactions secondaires d'addition sur l'ester. Ainsi, les esters d'isopropyle ont été par la suite préférés.

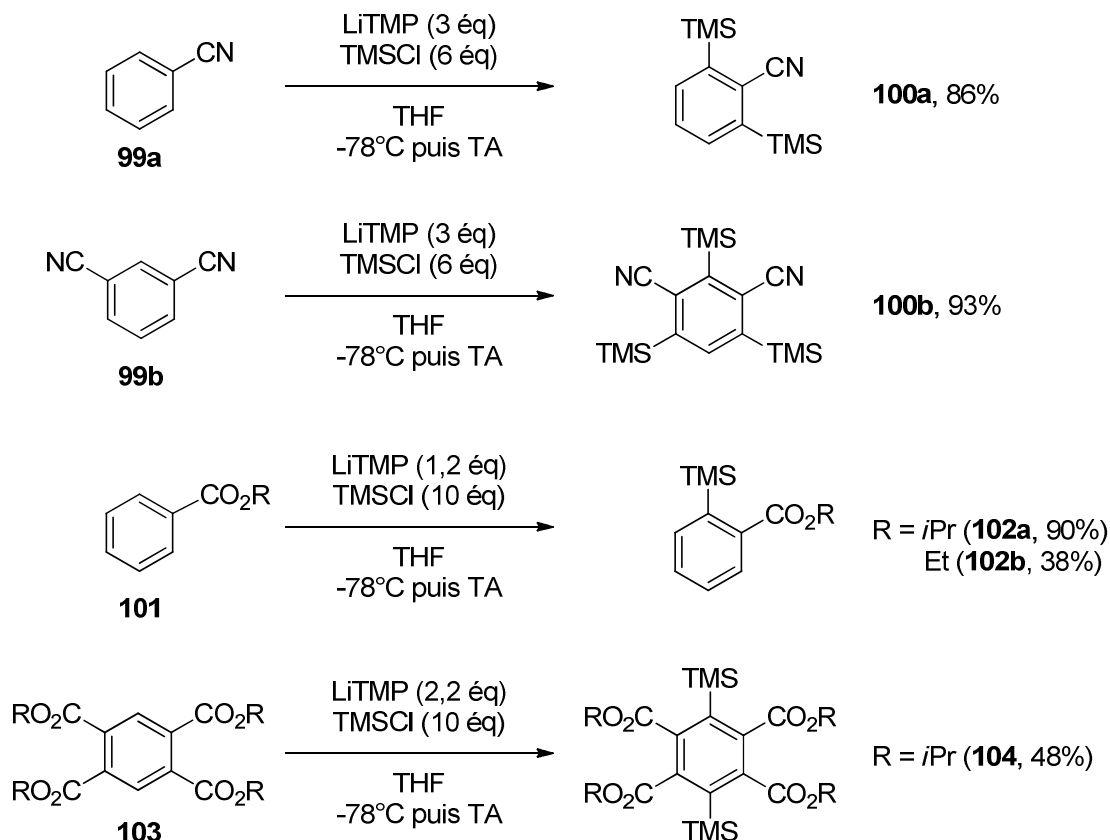


Schéma 2-9. *Ortho*-lithiation / silylation de dérivés benzoïques par la méthode de l'*in-situ* quench.

En 2006, Gibson *et coll.* ont adapté les travaux de Krizan et Martin au phtalate de diisopropyle **105**, substrat qui a retenu notre attention. Celui-ci est efficacement bis-*ortho*-silylé par la méthode de l'*in-situ* quench, en présence de LiTMP et de TMSCl (Schéma 2-10).¹²⁴

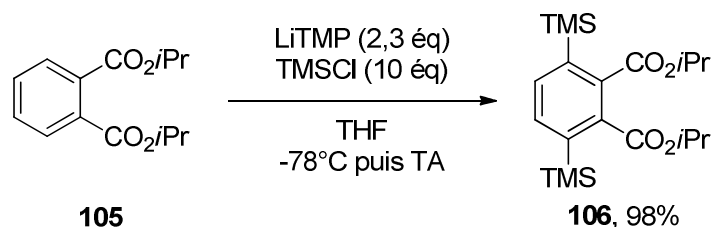


Schéma 2-10. Bis-*ortho*-silylation du phtalate de diisopropyle rapporté par Gibson *et coll.*

¹²⁴ Castaldi, M. P.; Gibson, S. E.; White, A. J. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 1867–1875.

I.1.c. Bilan

A la vue des études précédemment rapportées dans la littérature, la méthode de choix pour fonctionnaliser directement l'acide *ortho*-phthalique **96** (ou un de ses dérivés 4,5-disubstitués **107**) est la bis-*ortho*-métallation / silylation en présence de LiTMP et de TMSCl, selon la technique de l'*in-situ* quench (Schéma 2-11).

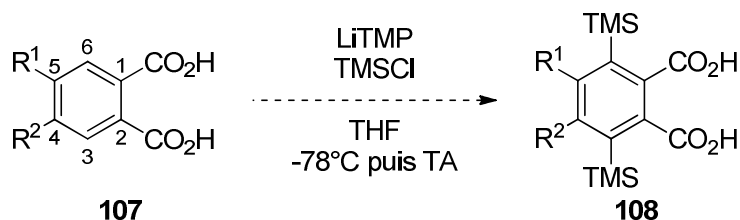


Schéma 2-11. Stratégie de fonctionnalisation directe d'acides phthaliques.

I.2. Suite de la stratégie de synthèse

Si nous accédons efficacement aux dérivés 3,6-bis(triméthylsilyl)phthaliques **108** par cette méthode, l'accès à des analogues diversement substitués du NHTPPI pourrait être rapide, selon la stratégie présentée ci-après.

Les groupements triméthylsilyles ont été très souvent décrits comme précurseurs d'halogènes à travers une réaction d'*ipso*-halodésilylation. Connue depuis plus de 60 ans, la substitution électrophile de fonctions silyles est possible par traitement d'arylsilanes avec du dibrome,¹²⁵ du diiode,¹²⁶ des halogénures d'iode (ICl ou IBr),¹²⁷ ou encore des *N*-halosuccinimides (NCS ou NBS). Par la suite, ce type de réaction a été utilisé dans des stratégies de synthèse suite à une *ortho*-métallation / silylation, notamment par Krizan et Martin,¹²¹ par Snieckus^{110d,128} et par d'autres,¹²⁹ selon une méthodologie assez générale (Schéma 2-12).

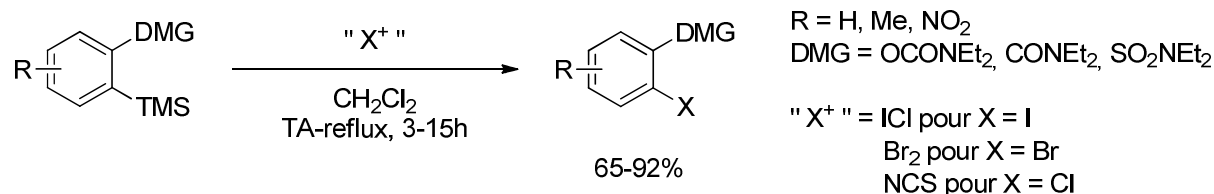
¹²⁵ Saward, C. J.; Vollhardt, K. P. C., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4539–4542.

¹²⁶ (a) Pray, B. O.; Sommer, L. H.; Goldberg, G. M.; Kerr, G. T.; Giorgio, P. A. D.; Whitmore, F. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 433–434; (b) Eaborn, C., *J. Chem. Soc.* **1949**, 2755–2764.

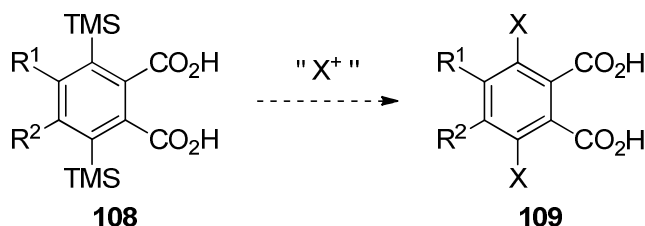
¹²⁷ (a) Stock, L. M.; Spector, A. R., *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3272–3274; (b) Félix, G.; Dunoguès, J.; Piscioti, F.; Calas, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 488–489; (c) Félix, G.; Dunoguès, J.; Calas, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 402–404.

¹²⁸ (a) Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4372–4385; (b) Zhao, Z.; Snieckus, V., *Org. Lett.* **2005**, 7, 2523–2526; (c) MacNeil, S. L.; Familoni, O. B.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3662–3670.

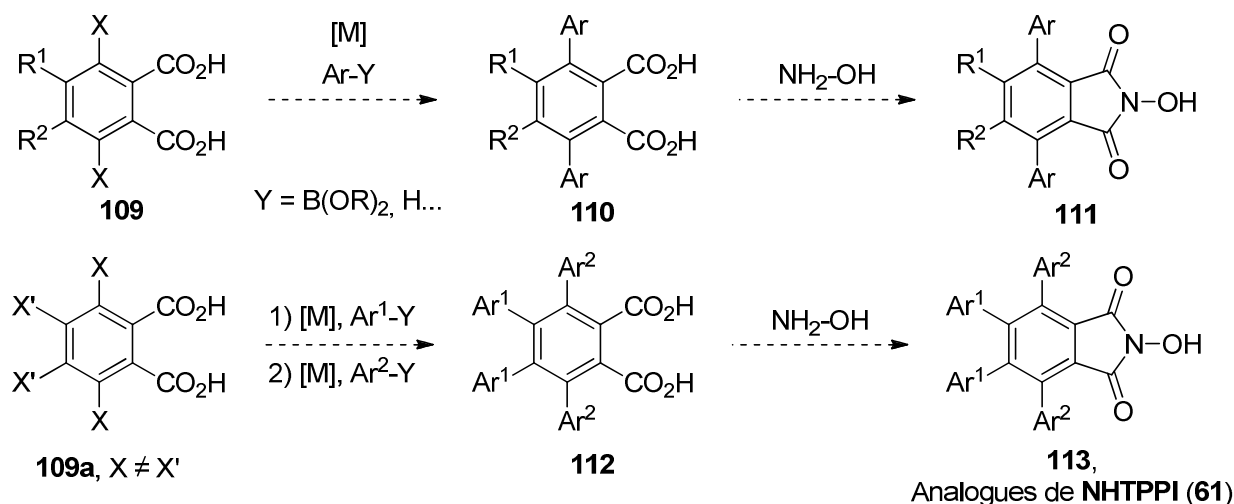
¹²⁹ (a) Clayden, J.; Vallverdú, L.; Clayton, J.; Helliwell, M., *Chem. Commun.* **2008**, 561; (b) Durka, K.; Górka, J.; Kurach, P.; Luliński, S.; Serwatowski, J., *J. Org. Chem.* **2010**, 695, 2635–2643.

Schéma 2-12. Procédure générale d'*ipso*-halodésilylation proposée par Snieckus.^{128c}

Ainsi, l'accès aux composés 3,6-dihalogénophthaliques **109** devrait être possible (Schéma 2-13).

Schéma 2-13. Bis-*ipso*-halodésilylation envisagée dans notre voie de synthèse.

Par la suite, une stratégie de couplage aryle-aryle de type Suzuki peut être logiquement imaginée. De plus, avec un choix judicieux de groupements R et X, une série de couplages organométalliques de manière orthogonale est envisageable. Ainsi, une grande variété dans la substitution serait possible pour l'obtention de nombreux analogues tétraarylés du NHPI.

Schéma 2-14. Fin de la stratégie de synthèse *via* des couplages bi-aryles.

I.3. Récapitulatif

La synthèse de composés diversement substitués de structure *N*-hydroxytétraarylphtalimide **113** semble possible *via* la fonctionnalisation directe d'acides *ortho*-phthaliques **107**. La stratégie proposée comporte un minimum de 4 étapes. Les

intermédiaires de synthèse pourraient indifféremment être des acides ou anhydrides phthaliques, des phtalimides voire des *N*-hydroxyphtalimides, les réactivités étant *a priori* proches dans les réactions envisagées (Schéma 2-15).

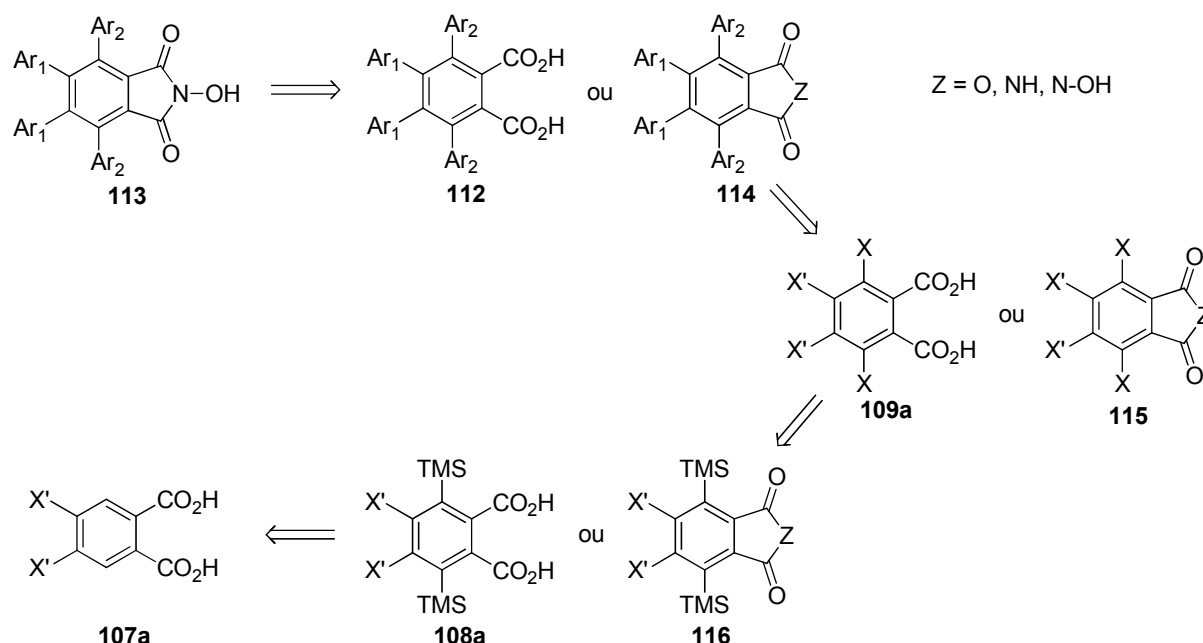
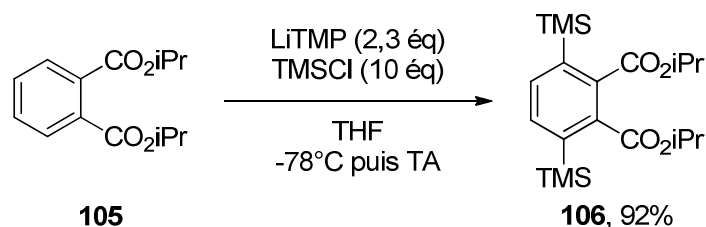


Schéma 2-15. Rétrosynthèse envisagée.

II. Bis-ortho-métallation / silylation d'acides phthaliques

II.1. Réactions préliminaires et mise en place du protocole

Pour commencer cette étude, nous avons souhaité partir des résultats rapportés par Gibson *et coll.* pour la bis-*ortho*-lithiation / silylation du phthalate de diisopropyle **105**, en présence de LiTMP et d'un excès de TMSCl.¹²⁴ En effet, il s'agit du seul exemple de la littérature de ce type de réaction sur un dérivé *ortho*-phthalique. Un très bon rendement de 92% est obtenu dès le premier essai (Schéma 2-16), à rapprocher des 98% dans la publication.

Schéma 2-16. Bis-*ortho*-lithiation / silylation du phthalate de diisopropyle.

Des tests de saponification ont alors été menés, mais aucun produit attendu n'est observé dans les conditions classiques utilisées (soude, lithine, iodure de triméthylsilyle¹³⁰) (Schéma 2-17). Cela est en accord avec les difficultés déjà rapportées pour la saponification du tétraphénylphtalate de diéthyle.¹³¹

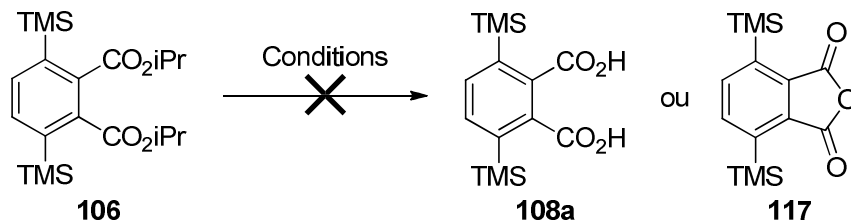


Schéma 2-17. Essais de saponification du phtalate di-silylé **106**.

Conditions : NaOH (5 éq), CH₂Cl₂ / MeOH (9:1), 25°C, 2h ; LiOH (10 éq), MeOH, 65°C, 16h ; (CH₃)₃SiI (5 éq), CH₃CN, 80°C, 16h.

D'après les travaux de Mortier (Schéma 2-9), d'autres esters tels que le phtalate de diéthyle ne semblent pas une bonne piste pour l'amélioration des rendements de bis-*ortho*-silylation. Nous nous sommes donc ensuite tournés vers l'anhydride phtalique **83** en conservant les conditions de Gibson (LiTMP, TMSCl, *in-situ* quench). L'anhydride disilylé **117** est alors isolé avec un rendement très faible de 3%, conjointement à son analogue monosilylé **118**.

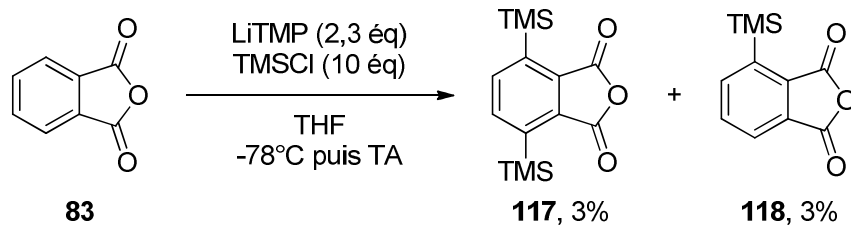


Schéma 2-18. Bis-*ortho*-silylation de l'anhydride phtalique dans les conditions de Gibson.

Ce mauvais résultat peut s'expliquer par un pouvoir *ortho*-directeur bien moindre de la part des carbonyles de l'anhydride. La molécule étant conformationnellement contrainte à cause du cycle anhydride à 5 chaînons, les oxygènes des carbonyles sont plus éloignés des positions *ortho* à métaller que dans le cas de phtalates.

Nous avons ensuite porté nos efforts sur l'utilisation de l'acide *ortho*-phtalique **96**, qui semble donc efficace pour la métallation *ortho*-dirigée, mais qui nécessite une quantité plus importante de base à cause de ses deux fonctions déprotonables. Les premiers essais ont donc été basés sur les conditions de Gibson, avec 5 équivalents de LiTMP (Schéma 2-19).

¹³⁰ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247–1251.

¹³¹ (a) Dilthey, W.; Thewalt, I.; Trösken, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1959–1964; (b) Allen, C. F. H.; Sheps, L. J., *Can. J. Res.* **1934**, *11*, 171–179; (c) Thielcke, G. W.; Becker, E. I., *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1003–1005.

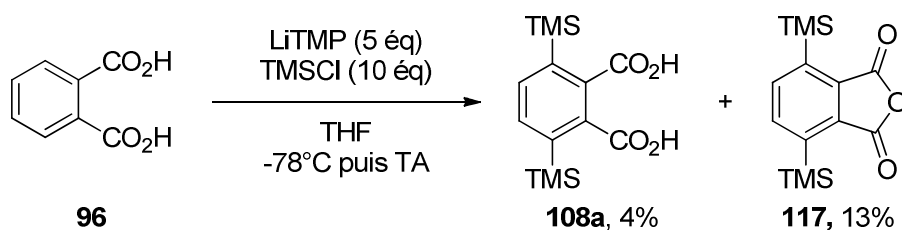


Schéma 2-19. Premiers essais de bis-*ortho*-silylation de l'acide phtalique dans des conditions inspirées de celles de Gibson.

Nous avons isolé deux produits de bis-*ortho*-silylation en faibles quantités, l'acide phtalique disilylé **108a** est minoritaire alors que son analogue anhydride **117** est majoritaire. Ces rendements bas nous ont amené à tester le système utilisé par Mortier, basé sur un mélange *s*BuLi / TMEDA, mais dans ce cas aucun produit attendu n'est isolé (Schéma 2-20).

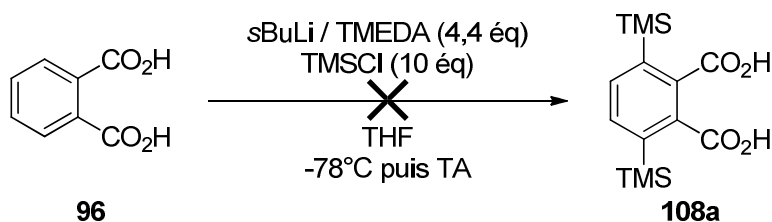


Schéma 2-20. Essai de bis-*ortho*-silylation de l'acide phtalique avec le système de Mortier.

Face à ces résultats médiocres, nous sommes revenus à une étude plus approfondie de la réaction de l'acide *ortho*-phtalique **96** en présence de LiTMP et de TMSCl. Une nouvelle série d'essais a été effectuée et, contrairement aux premiers essais (Schéma 2-19), aucune purification des produits n'a été faite. L'analyse RMN des bruts réactionnels a donné des résultats prometteurs : un mélange du diacide **108a** et de l'anhydride **117** est obtenu avec un rendement brut quasi-quantitatif.

De plus, on observe une déshydratation progressive du diacide en anhydride, à l'état solide et à température ambiante, à l'échelle de quelques jours. Par la suite, cette réaction s'est avérée réalisable par évaporations successives de solutions de mélanges diacide + anhydride dans le toluène, avec suivi par spectroscopie infrarouge.¹³²

Ces nouvelles informations donnent des premiers éléments d'explication quant au déroulement de la réaction et aux mauvais résultats préliminaires : le produit formé par la réaction de bis-*ortho*-lithiation / silylation est bien le diacide **108a**, puis celui-ci se déshydrate progressivement pour former l'anhydride **117** (Schéma 2-21).

¹³² On réalise la distillation azeotropique de l'eau par le toluène. Ainsi, une quantité de 1 mmol de diacide **108a** est convertie quantitativement en anhydride **117** en 3 itérations du processus {dissolution dans du toluène (50mL) + évaporation à l'évaporateur rotatif}.

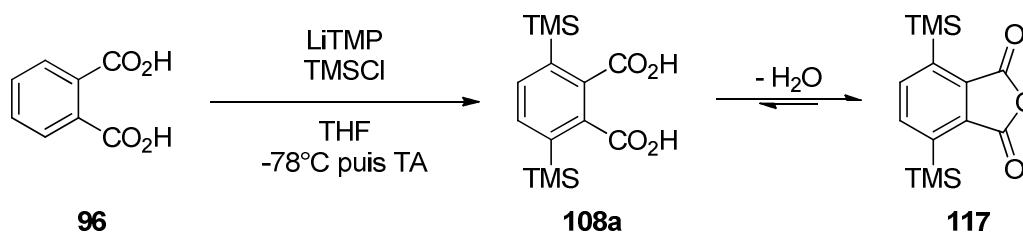
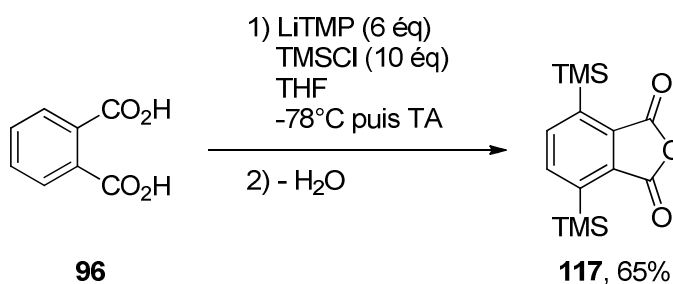


Schéma 2-21. Processus en deux étapes.

Le mode opératoire a alors été modifié en conséquence : le brut réactionnel, mélange de diacide et d'anhydride est déshydraté pour obtenir **117** impur, avant purification sur gel de silice. Un rendement isolé de 65% en anhydride est alors obtenu, avec respectivement 6 et 10 équivalents de LiTMP et de TMSCl (Schéma 2-22).

Schéma 2-22. Obtention de l'anhydride disilylé **117**.

II.2. Variations des conditions réactionnelles

A la suite de ces résultats prometteurs, nous avons cherché à faire varier les différents paramètres de la réaction afin de définir précisément la méthodologie de synthèse de bis-*ortho*-méallation / silylation de l'acide *ortho*-phthalique pour l'obtention de **117**.

II.2.a. La nature de la base

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à la base : le LiTMP est utilisé pour son très fort caractère basique ($\text{pK}_a = 37$)¹³³ et sa faible nucléophilie, comme l'avaient proposé Krizan et Martin. Son remplacement par le diisopropylamidure de lithium (LDA), au pK_a proche ($\text{pK}_a = 36$) ne donne pas lieu à la formation de **108a** ou de **117**, mais à des produits secondaires non identifiés. L'addition progressive de LDA sur une solution d'acide phthalique et de TMSCl donne les mêmes résultats. Il est à noter que le LiTMP présente l'inconvénient du coût d'achat de la TMP (environ 100€ pour 25g), même celle-ci peut être synthétisée par réduction de Wolff-Kishner à grosse échelle de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-4-one, bien moins chère (25€ les 100g).^{134,135}

¹³³ Ripin, D. H.; Evans, D. A., Evans' pK_a table http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pka_table.pdf.

¹³⁴ Prix observés chez Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com>) en Août 2012.

II.2.b. La quantité de base

Par la suite, nous avons toujours utilisé le LiTMP, dont nous avons également voulu faire varier les quantités (Tableau 2-1). La réaction de référence utilise 6 équivalents de base (Schéma 2-22) alors qu'elle ne devrait en nécessiter que 4 d'après la stœchiométrie (déprotonation des deux acides carboxyliques puis des deux positions *ortho*). Les réactions décrites par les équipes de Krizan, de Gibson ou de Mortier s'effectuent en présence d'un léger excès de LiTMP de 10 à 15%. Or Snieckus a remarqué qu'une quantité de base plus élevée est nécessaire avec des substrats bis-*ortho*-phtalamides car un équivalent de l'espèce lithiée peut se coordonner entre les deux carbonyles et n'est donc plus disponible pour la déprotonation.^{110d}

Les résultats obtenus le confirment :

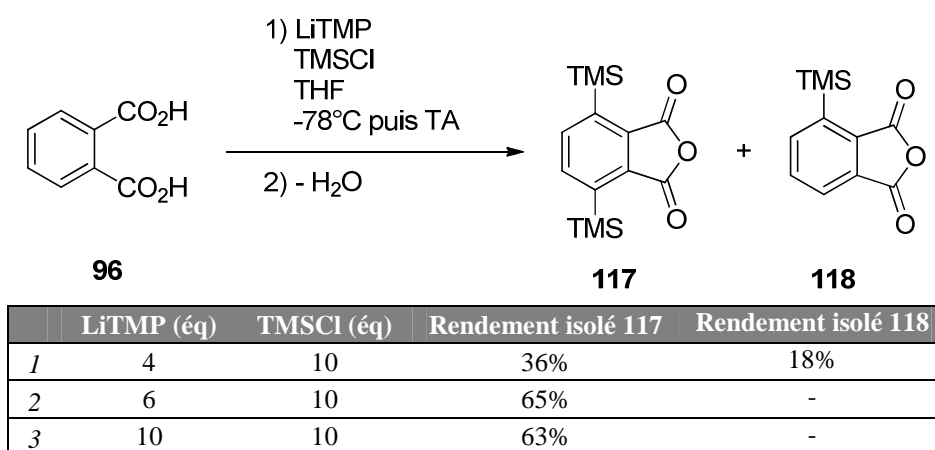


Tableau 2-1. Influence de la quantité de la base.

Grâce à cette étude on voit que 4 équivalents de base (entrée 1 du Tableau 2-1) ne sont pas suffisants à la réaction de bis-silylation puisque du produit de mono-silylation **118** est obtenu significativement, et que le rendement global en **117** et **118** est inférieur aux autres réactions. L'augmentation de la quantité de base au-delà de 6 équivalents n'apporte pas d'amélioration (entrée 3).

Afin de diminuer la quantité de base nécessaire à la formation de **117**, nous avons envisagé une stratégie de protection de l'acide carboxylique, tout en évitant les esters d'alkyle difficilement saponifiables. Un ester silylé pourrait remplir ce rôle : il est aisément obtenu et

¹³⁵ Kampmann, D.; Stuhlmüller, G.; Simon, R.; Cottet, F.; Leroux, F.; Schlosser, M., *Synthesis* **2005**, 2005, 1028–1029.

on peut reformer l'acide carboxylique par hydrolyse modérément acide ou basique, selon la taille du groupement silyle.¹³⁶

Bruynes a proposé une méthode simple à mettre en œuvre pour la préparation de dérivés triméthylsilylés à partir de substrats variés portant des protons labiles sur des hétéroatomes, parmi lesquels des acides benzoïques.¹³⁷ Le réactif est le 1,1,1,3,3,3-hexaméthylidisilazane (HMDS), utilisé en présence d'une quantité catalytique de saccharine. Ainsi l'acide phtalique **96** est quantitativement converti en phtalate de bistriméthylsilyle **119** grâce à un chauffage de **96** à reflux du HMDS. Cependant ce produit est difficile à conserver et s'hydrolyse rapidement à l'air. Il est donc préparé immédiatement avant d'être mis en réaction de bis-*ortho*-lithiation / silylation.

Nous avons ainsi réalisé plusieurs essais *via* ce diester silylé **119**, en modifiant la quantité de base :

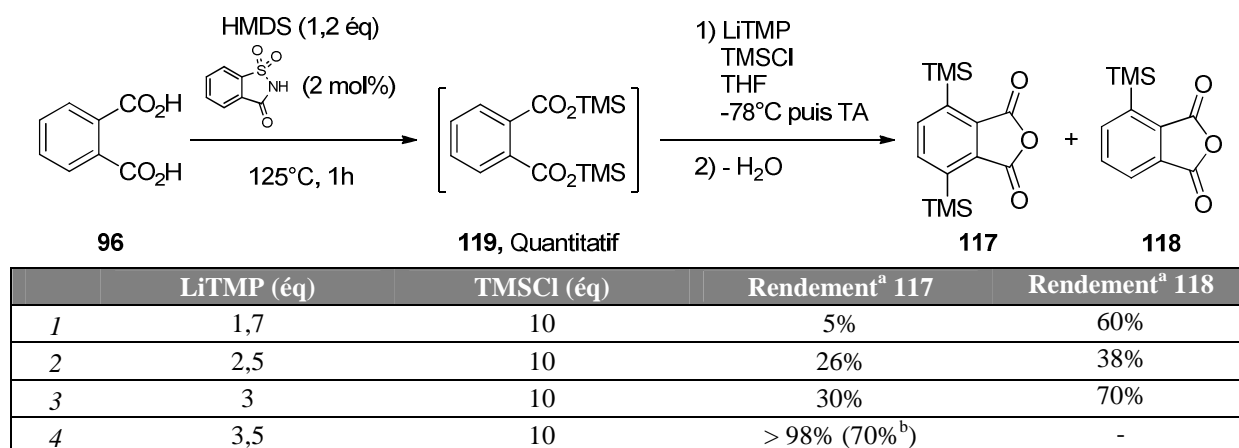


Tableau 2-2. Lithiation / silylation du phtalate de disilyle. ^a Rendement RMN brut. ^b Rendement isolé.

Pour cette nouvelle réaction, seuls 2 équivalents de LiTMP sont théoriquement nécessaires à la formation de l'anhydride disilylé **117**. Or en faisant varier la quantité de LiTMP on voit qu'il faut 3,5 équivalents pour ne plus avoir d'anhydride monosilylé **118** dans le brut de réaction. Ce résultat est cohérent avec celui du Tableau 2-1 où 6 équivalents de LiTMP sont requis au lieu de 4 théoriquement.

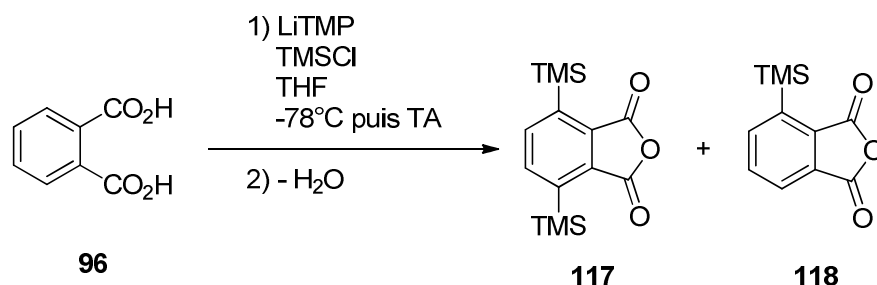
Même si le rendement isolé de la réaction est quelque peu amélioré avec cette méthode (entrée 4), la formation préalable de l'ester silylé **119** demande des manipulations supplémentaires seulement pour un gain de 2 équivalents de base. Cette méthode n'a donc pas été retenue dans la voie de synthèse.

¹³⁶ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Greene's protective groups in organic synthesis*; 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2007, pp. 616-620.

¹³⁷ Bruynes, C. A.; Jurriens, T. K., *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3966–3969.

II.2.c. La quantité d'électrophile

Nous avons ensuite souhaité faire varier la quantité introduite de TMSCl dans la réaction, fixée par défaut à 10 équivalents notamment dans les conditions de Gibson.

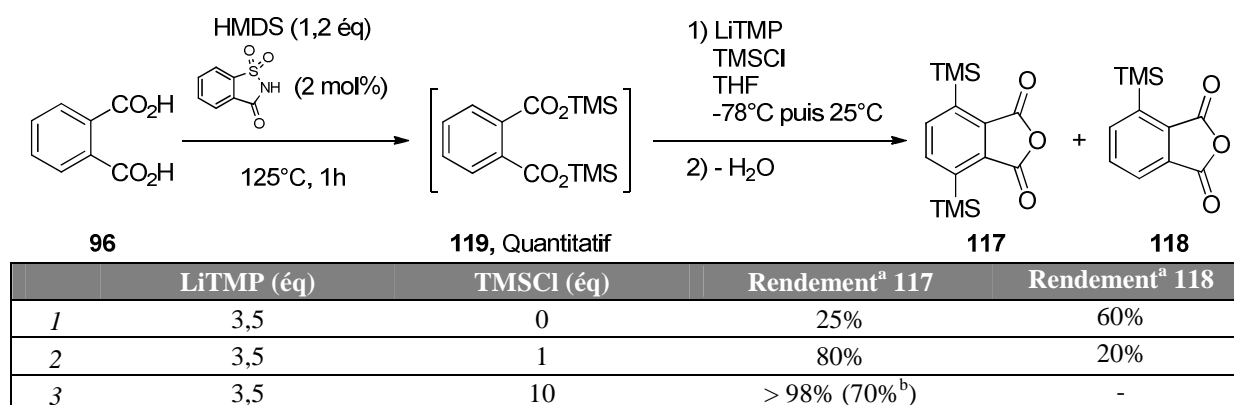


	LiTMP (éq)	TMSCl (éq)	Rendement ^a 117	Rendement ^a 118
1	6	2	50%	20%
2	6	2,5	70%	30%
3	6	3	75%	25%
4	6	4	95%	< 5%
5	6	5	> 98%	-
6	6	10	> 98% (65% ^b)	-

Tableau 2-3. Influence de la quantité d'électrophile. ^a Rendement RMN brut. ^b Rendement isolé.

Grâce au Tableau 2-3 on voit que 5 équivalents de TMSCl sont nécessaires pour ne pas avoir de traces de produit de mono-silylation (entrée 5), même si l'anhydride disilylé **117** est déjà majoritaire avec 2 équivalents (entrée 1).

Des expériences complémentaires ont été menées dans le cas de la réaction avec formation préalable du phthalate de disilyle **119** (Tableau 2-4).



	LiTMP (éq)	TMSCl (éq)	Rendement ^a 117	Rendement ^a 118
1	3,5	0	25%	60%
2	3,5	1	80%	20%
3	3,5	10	> 98% (70% ^b)	-

Tableau 2-4. Lithiation / silylation du phthalate de disilyle **119**. ^a Rendement RMN brut. ^b Rendement isolé.

On observe un résultat intéressant : même sans l'ajout supplémentaire de TMSCl (entrée 1), le diester silylé est capable de former les produits **117** et **118** en présence de LiTMP uniquement. Cela nous a conduits à supposer un mécanisme de transfert intramoléculaire du groupement silyle, depuis l'oxygène du carboxylate vers la position lithiée, avec peut-être un échange avec l'atome de lithium. L'addition d'un équivalent

d'électrophile (entrée 2) améliore grandement le ratio **117** / **118** en faveur du produit disilylé, ce qui peut être dû à l'estérification du carboxylate mono-silylé formé après le premier transfert. On peut alors proposer le mécanisme ci-dessous à partir de l'acide *ortho*-phthalique :

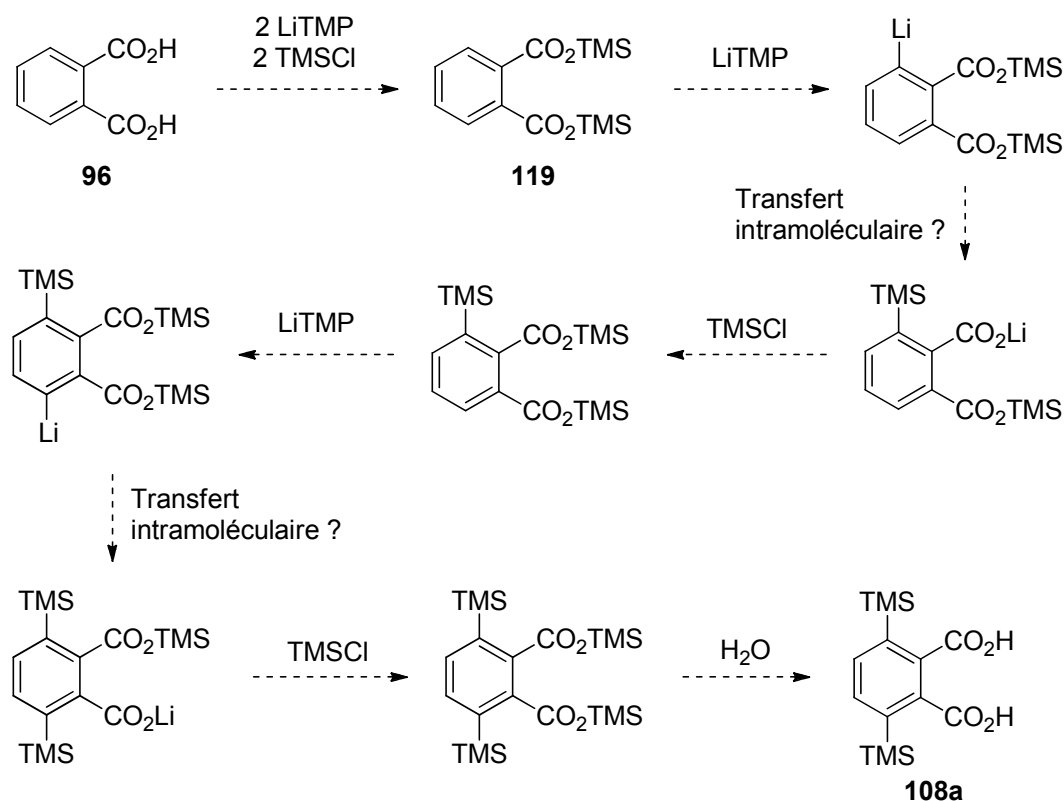


Schéma 2-23. Mécanisme proposé pour la bis-*ortho*-lithiation / silylation de l'acide *ortho*-phthalique.

Le diester silylé **119** serait tout d'abord formé *in-situ*, puis déprotonée pour former la première espèce aryl-lithium. Celle-ci observerait un éventuel échange intramoléculaire entre le silyle et l'atome de lithium, fournissant un intermédiaire carboxylate déjà additionné par un électrophile. La répétition de cette séquence permettrait la deuxième addition électrophile en *ortho*'. Dans ce mécanisme, les espèces intermédiaires sont au maximum mono-lithiées, ce qui va dans le sens des difficultés supposées pour la formation d'espèces poly-lithiées.

II.2.d. Bilan

Suite à l'étude de cette méthodologie de synthèse, on peut conclure quant aux conditions de la réaction de bis-*ortho*-lithiation / silylation de l'acide *ortho*-phthalique **96** pour la formation de l'anhydride **117**.

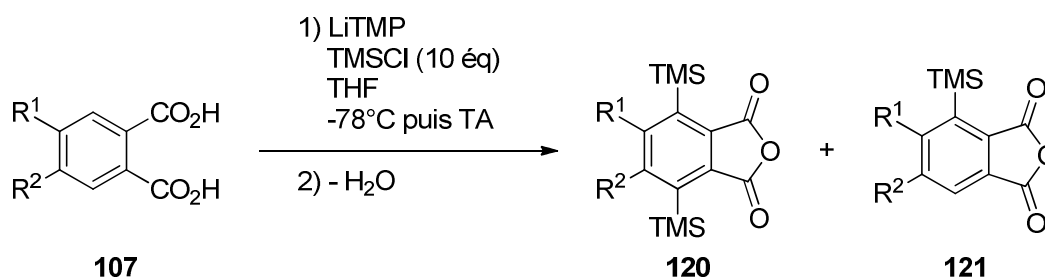
- Le LiTMP semble la seule base lithiée adaptée à cette réaction.
- On fixe à 6 le nombre d'équivalents de base nécessaire à la réaction ; il est supérieur à la stœchiométrie (4) notamment à cause de phénomènes de complexation du LiTMP avec les carbonyles.

➤ On conserve un large excès de 10 équivalents de TMSCl dans le milieu réactionnel (« *in-situ* quench »), comme indiqué dans les autres publications, sauf dans le cas de réactions sur grosses quantités (5 équivalents utilisés pour les échelles > 5 mmol, pour des rendements comparables).

II.3. Synthèse d'anhydrides phthaliques silylés diversement substitués

II.3.a. Variation des substrats

Les conditions définies précédemment ont été appliquées à divers acides phthaliques **107** substitués en positions 4 et 5, disponibles commercialement (Tableau 2-5). Les quantités de LiTMP ont parfois été adaptées aux substrats possédant des fonctions déprotonables supplémentaires.



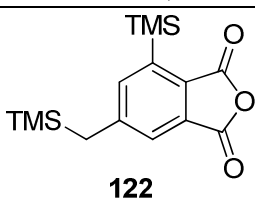
	Substrat	R ¹	R ²	LiTMP (éq)	Produit, rendement isolé	Produit, rendement isolé
1	107b	Cl	Cl	6	120b , 92%	-
2	107c	CH=CH-CH=CH		6	120c , 10%	121c , 23%
3	107d	H	OH	7	120d , 60%	-
4	107e	H	Me	6	 122 , 36%	-
5	107e	H	Me	4	122 , 3%	121e , 25%
6	107f	H	CO ₂ H	8	-	Traces ^a
7	107g	CO ₂ H	CO ₂ H	10	-	Traces ^{a,b}
8	107h	Br	Br	6	nd ^c	nd ^c

Tableau 2-5. Lithiation / silylation de divers acides phthaliques commerciaux.

^a Produit de mono-silylation identifié en RMN et MS mais non isolé.

^b Produit dianhydride d'après MS. ^c Mélange complexe de produits silylés.

Le Tableau 2-5 nous montre des résultats variés selon les substrats.

➤ L'acide 4,5-dichlorophthalique **107b** (entrée 1) donne le meilleur résultat avec 92% de rendement en produit **120b**, probablement grâce au pouvoir électroattracteur et *ortho*-directeur des chlores.

➤ L'acide 2,3-naphtalique **107c** (entrée 2) donne un rendement bas, avec l'obtention du produit mono-silylé **121c** de manière majoritaire.

➤ L'acide 4-méthylphthalique **107e** (entrées 4 et 5) est disilylé modérément mais le produit obtenu n'est pas celui attendu. En effet, la première silylation a bien lieu en *ortho* d'un carbonyle, donnant majoritairement **121e** avec seulement 4 équivalents de LiTMP (entrée 5), mais la seconde position déprotonée est le site benzylique, pour l'obtention du produit **122** avec 36% de rendement dans les conditions classiques (entrée 4).¹³⁸

➤ Les acides 1,2,4-benzènetricarboxylique **107f** et pyromellitique **107g** (entrées 6 et 7) n'ont pas permis la formation efficace de produits silylés, malgré l'augmentation des quantités de LiTMP. Krizan et Martin avaient pourtant réussi la disilylation du pyromellitate de tétraisopropyle **103** avec un rendement de 48% (Schéma 2-9), mais la multiplication des sites anioniques et/ou des sites de complexation pour la LiTMP peuvent être des raisons au manque de réactivité de **107f** et **107g**.

➤ L'acide 4,5-dibromophthalique **107h**¹³⁹ donne lieu à d'étranges résultats. Malgré plusieurs essais, on obtient toujours des mélanges complexes de produits non-identifiés qui contiennent un ou plusieurs atomes de brome (d'après les spectres MS) et un ou plusieurs groupements TMS (d'après les spectres RMN). Ce réactif subit en réalité le phénomène dit de « danse des halogènes », ou « halogen dance » : lorsqu'un halogénure d'aryle, et plus particulièrement un bromure d'aryle, est mis en présence d'une base forte lithiée, des échanges de position entre les atomes de lithium et d'halogène peuvent avoir lieu sur le noyau aromatique, pour l'obtention de divers régioisomères.¹⁴⁰ Nous n'avons pas donné suite à cette réaction très particulière.

II.3.b. Variation de l'électrophile

La réaction de métallation / silylation *ortho*-dirigée en conditions d' « *in-situ* quench » est généralement décrite avec le TMSCl, mais nous avons souhaité étendre notre méthodologie à d'autres trialkylsilyles (Tableau 2-6).

¹³⁸ Aucun autre régioisomère ou produit de trisilylation n'a été observé ou isolé.

¹³⁹ **107h** est préparé en 2 étapes à partir de l'*ortho*-xylène, voir : Chen, Z.; Dong, S.; Zhong, C.; Zhang, Z.; Niu, L.; Li, Z.; Zhang, F., *J. Photochem. Photobiol., A* **2009**, 206, 213–219.

¹⁴⁰ Pour des revues sur la danse des halogènes, voir : (a) Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 3975–3984; (b) Schlosser, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 376–393; (c) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1046.

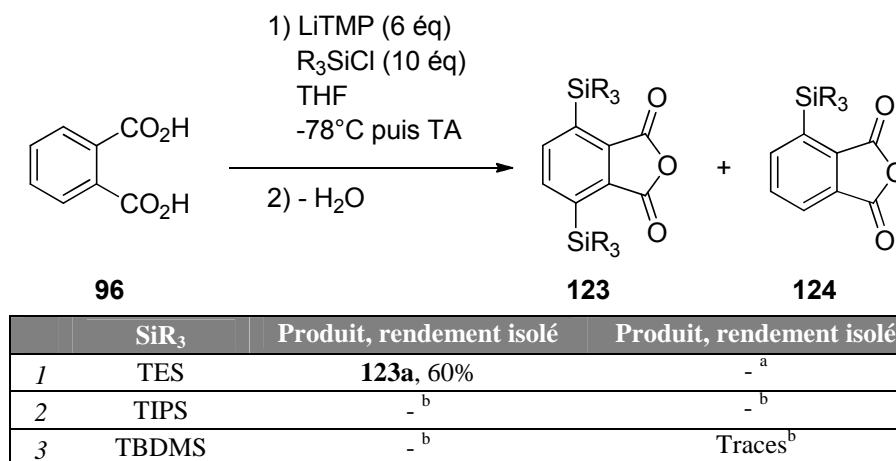


Tableau 2-6. Lithiation / silylation de l'acide phtalique avec différents trialkylsilyles.

^a Obtention minoritaire du produit mono-triéthylsilyle **124a** lors de réactions préliminaires.

^b Récupération majoritaire d'anhydride phtalique.

Ces quelques essais nous montrent que la réactivité des chlorures de trialkylsilyle trouve sa limite dans la taille des chaînes alkyles et malheureusement seul un groupement triéthylsilyle a pu être greffé par cette méthode.

II.3.c. Bilan

A la suite de ces différentes réactions, nous avons obtenu un total de 10 anhydrides phtaliques diversement silylés et substitués, aucun de ces composés n'ayant jamais été décrit dans la littérature (Figure 2-4).

Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans Tetrahedron Letters.¹⁴¹

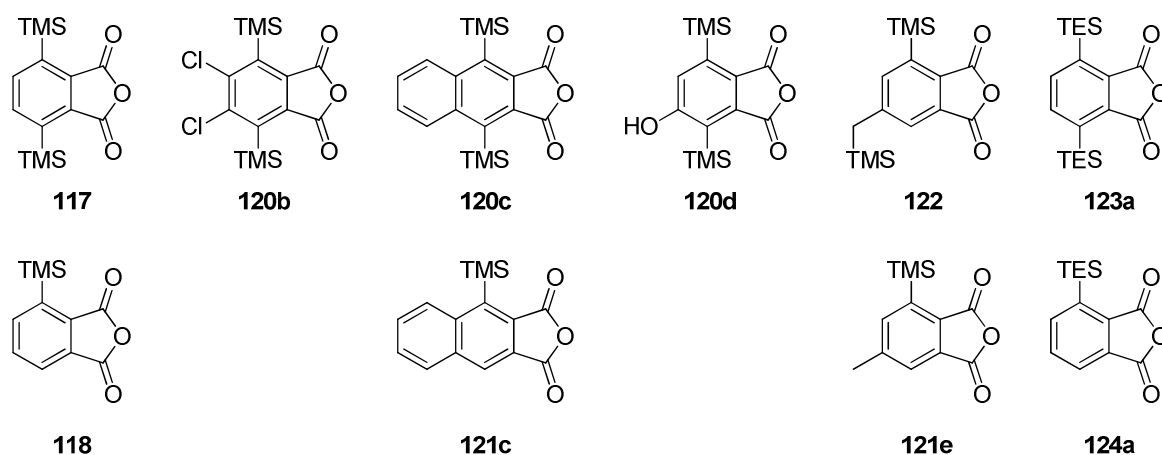
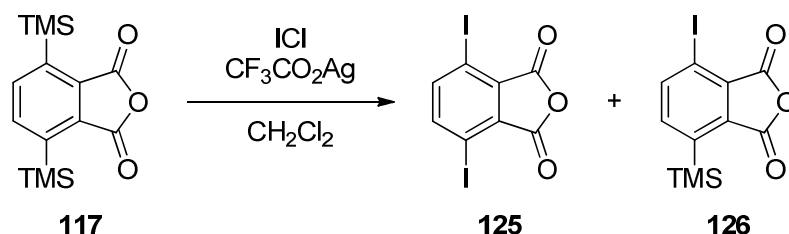


Figure 2-4. Produits obtenus par la méthodologie de synthèse développée.

¹⁴¹ Michaux, J.; Bessières, B.; Einhorn, J., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 48–50.

L'utilisation de sels d'argent a été proposée par Jacob¹⁴² pour améliorer le caractère électrophile de I₂ ou de ICl dans ce type de réaction, afin d'opérer dans des conditions plus douces. Effectivement, une amélioration de la cinétique a été observée à température ambiante (réaction terminée après 5 minutes), mais les mêmes soucis après la réaction ont été expérimentés, donnant lieu à des rendements toujours faibles.



	ICl (éq)	CF ₃ CO ₂ Ag (éq)	T	t	Brut (RMN)	Rdt isolé
1	4	4	25°C	1h30	125 / 126 = 75 : 25	nd
2	4	4	25°C	5min	nd	< 10% 125
3	3	3	0°C	3h	126 très majoritaire ^a	nd
4	8	8	0°C	7h	126 très majoritaire ^a	nd
5	2,5	2,5	-78°C	3h	126 très majoritaire ^a	14% 126
6	2,5	0	-78°C	3h	Pas de réaction	

Tableau 2-8. Essais de bis-*ipso*-iododésilylation de **117** avec trifluoroacétate d'argent.

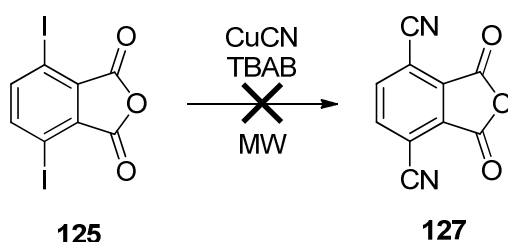
^a Présence également importante de réactif de départ.

Cette étape présente donc des problèmes de natures diverses, dont un apparent manque de stabilité de **125**, que nous avons pu caractériser uniquement par RMN ¹H et ¹³C (signal caractéristique d'une liaison C-I aromatique à 91 ppm en RMN ¹³C) et par spectroscopie IR (on observe les bandes fortes caractéristiques de l'anhydride à des valeurs différentes de **117**, et la disparition des bandes caractéristiques de liaison C-Si vers 1250 cm⁻¹). Nous avons tout de même souhaité étudier la réactivité potentielle de ces iodures d'aryles, dans des réactions de couplages organométalliques classiques.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à une méthodologie de cyanation d'iodures d'aryles dans l'eau et utilisant les micro-ondes, rapportée par Leadbetter.¹⁴³ Une dégradation du produit de départ a été observée dans tous les cas (Tableau 2-9).

¹⁴² (a) Wilson, S. R.; Jacob, L. A., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4833–4836; (b) Jacob, L. A.; Chen, B.-L.; Stec, D., *Synthesis* **1993**, 1993, 611–614.

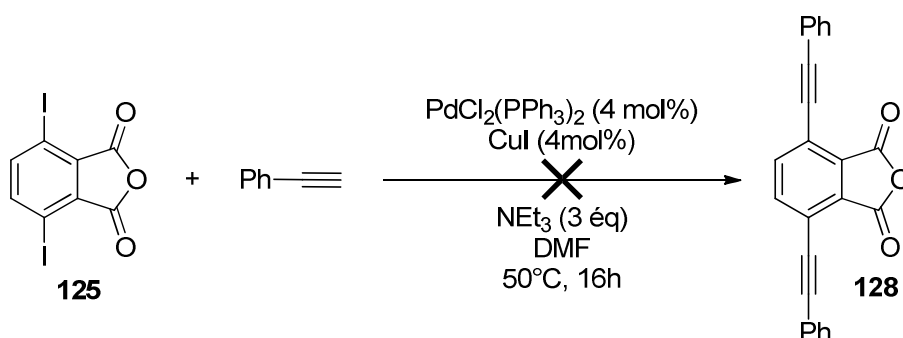
¹⁴³ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Torenus, H. M.; Tye, H., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1119–1121.



	CuCN (éq)	TBAB (éq)	Solvant	T	t	Résultat
1	4	2	H ₂ O	170°C	5min	Dégradation de 125
2	5	0	NMP	180°C	10min	Dégradation de 125
3	4	0	NMP	180°C	10min	Dégradation de 125

Tableau 2-9. Essais de cyanation de **125** en micro-ondes.

Nous avons également souhaité réaliser une réaction classique de Sonogashira sur **125** (Schéma 2-24). Une fois encore, cette tentative a donné lieu à la dégradation de **125**.¹⁴⁴

Schéma 2-24. Essais de couplage de Sonogashira sur **125**.

Ainsi, en plus des difficultés rencontrées pour réaliser la bis-*ipso*-iododésilylation de l'anhydride **117**, il semble que le produit **125** ne permette pas de réaliser simplement des couplages organométalliques comme nous l'avons espéré. De plus, lors de l'étape précédente, nous avons remarqué le comportement particulier du dérivé dibromé **107h** en conditions de lithiation, qui subit le phénomène de « danse des halogènes », nous empêchant l'accès à l'intermédiaire **120h**, et donc à un précurseur diiodé et dibromé de type **109a** de très grand intérêt, tel qu'imaginé lors de la mise en place de la voie de synthèse (Schéma 2-14). Pour ces nombreuses raisons, nous avons décidé d'abandonner l'étape de bis-*ipso*-iododésilylation.

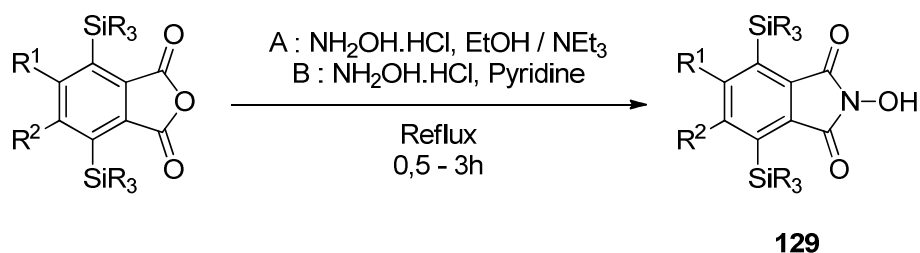
III.2. Valorisation des anhydrides

Malgré cet échec, nous avons tout de même souhaité valoriser les 10 anhydrides phthaliques diversement substitués et silylés préparés précédemment (Figure 2-4). La

¹⁴⁴ On isole simplement le dimère du phénylacétylène.

conversion d'anhydrides phthaliques en *N*-hydroxyphthalimides est réalisable par réaction avec l'hydroxylamine, en présence d'une base. Cette étape fait partie du savoir-faire du laboratoire et a été rapportée.⁵²

Nous avons mis en place deux jeux de conditions pour réaliser cette réaction : le premier utilise la pyridine en tant que solvant et base, et le second, plus doux, l'éthanol et la triéthylamine (Tableau 2-10). L'hydroxylamine est utilisée sous forme chlorhydrate. Les *N*-hydroxyphthalimides disilylés **129** attendus sont obtenus avec des rendements allant de faibles à bons, les réactions n'ayant pas été optimisées.

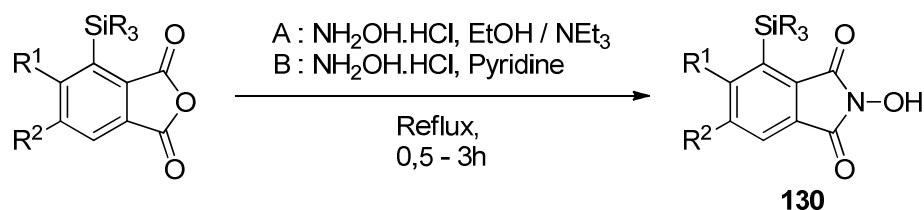


	Réactif	R ¹	R ²	SiR ₃	Conditions	Produit, rendement isolé	Produit secondaire
1	117	H	H	TMS	A	129a , 78%	-
2	120b	Cl	Cl	TMS	A	129b , 24%	 130b 14%
3	120c	CH=CH-CH=CH		TMS	B	129c , 83%	-
4	120d	H	OH	TMS	B	129d , 40%	 130d 24%
5	123a	H	H	TES	B	129f , 38%	-

Tableau 2-10. Conversion des anhydrides phthaliques disilylés en NHPI silylés.

Parmi ces réactions, le fait le plus étonnant est la formation conjointe de **129b** et de **130b** à partir de **120b** (entrée 2) et de **129d** et **130d** à partir de **120d** (entrée 4), correspondant à une perte partielle d'un groupement triméthylsilyle que nous ne savons expliquer. Les rendements globaux sont moyens (38 et 64%).

La même réaction a été réalisée sur les anhydrides phthaliques monosilylés (Tableau 2-11).



	Réactif	R ¹	R ²	SiR ₃	Conditions	Produit, rendement isolé
1	118	H	H	TMS	A	130a , 60%
2	121c	CH=CH-CH=CH		TMS	B	130c , 85%
3	121e	H	CH ₃	TMS	B	130e , 80%
4	124a	H	H	TES	B	130f , 38%
5	122	H	CH ₂ -TMS	TMS	B	130g , 59%

Tableau 2-11. Conversion des anhydrides phthaliques monosilylés en NHPI silylés.

Ces réactions donnent des analogues du NHPI monosilylés **130** et diversement substitués dans des rendements allant de moyens à bons.

IV. Conclusion

La voie de synthèse envisagée pour la formation d'analogues polyarylés du NHPI *via* la fonctionnalisation directe d'acides phthaliques (Schéma 2-15) a donné lieu à des résultats mitigés.

Nous avons mis en place une méthodologie de fonctionnalisation directe et *ortho*-dirigée d'acides phthaliques, avec le LiTMP en tant que base, et un chlorure de trialkylsilyle servant d'électrophile, utilisés en conditions d'« *in-situ* quench ». Une dizaine d'anhydrides phthaliques mono- et disilylés ont été synthétisés *via* cette technique.

Ces derniers se sont par la suite avérés très difficiles à transformer en composés iodés, précurseurs de choix pour la suite de notre synthèse. Nous avons cependant valorisé ces molécules en transformant les fonctions anhydrides en *N*-hydroxyimides, pour l'obtention de 12 analogues du NHPI comportant des substituants variés, dont des groupements trialkylsilyles (Figure 2-5).

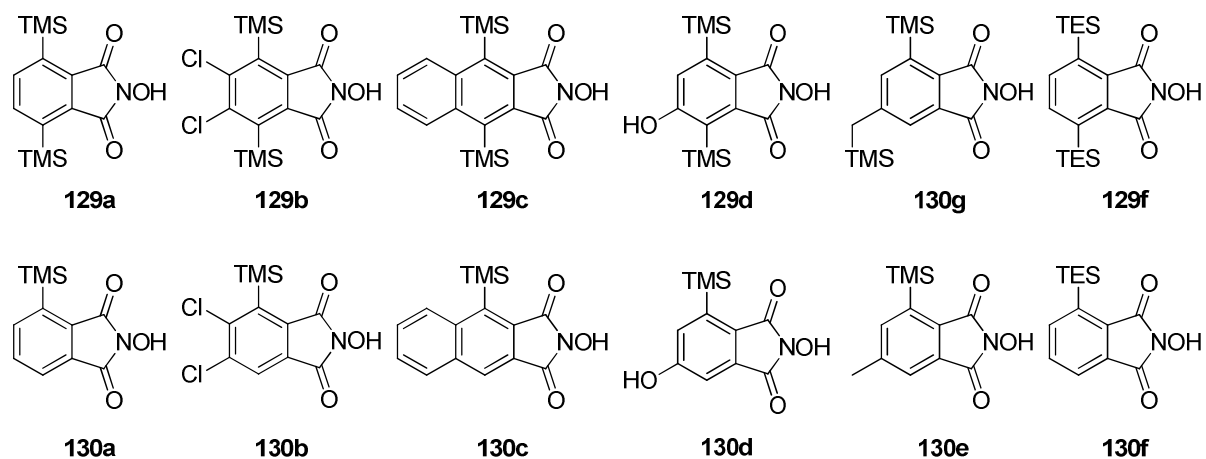


Figure 2-5. Récapitulatif des analogues silylés du NHPI synthétisés.

Ceux-ci seront évalués pour leur activité catalytique en réaction d'oxydation aérobie (voir Chapitre 5).

Chapitre 3.
Synthèse d'analogues polyaromatiques
du NHPI *via* des réactions de
cyclotrimérisation [2+2+2]

I. Stratégie de synthèse

Suite à la première voie de synthèse développée qui a donné naissance à une série d'analogues silylés du NHPI (Chapitre 2), l'objectif initial d'obtenir des *N*-hydroxyphthalimides polyaromatiques n'est toujours pas atteint. Nous avons vu que la stratégie de fonctionnalisation directe du noyau phthalique présente de nombreuses contraintes et limitations. Ainsi, nous avons choisi de retravailler à partir de techniques abordées précédemment dans notre groupe.

Leonardo Alvarez avait développé pendant sa thèse une méthodologie de synthèse d'analogues du NHPI *via* une cyclotrimérisation [2+2+2] partiellement intramoléculaire entre un α,ω -diyne **73** et le maléimide **68** (voir Chapitre 1, partie IV.3.b).^{94,95} Au cours de cette réaction, le métal (Ir ou Rh) réagit d'abord avec le diyne pour former un métallacyclopentadiène **131**, auquel le maléimide viendra se greffer dans un second temps.

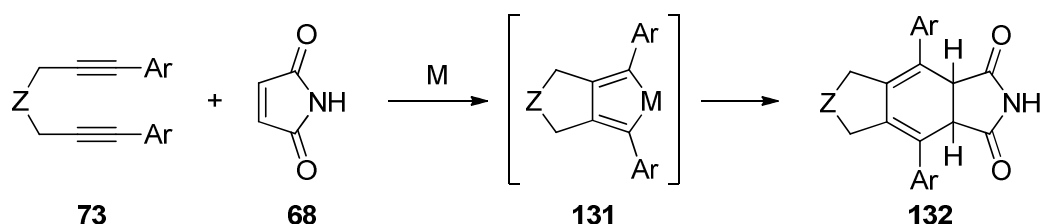


Schéma 3-1. Cyclotrimérisation [2+2+2] partiellement intramoléculaire développée par Alvarez.
Z = CH₂, O, C(CO₂Et)₂, NTs.

Dans le même esprit, on peut imaginer une stratégie utilisant une cyclotrimérisation totalement intramoléculaire à partir d'un triyne ou d'un ène-diyne judicieusement choisi. On accèderait ainsi à des analogues tétraarylés du NHPI de structure **114** (Schéma 3-2).

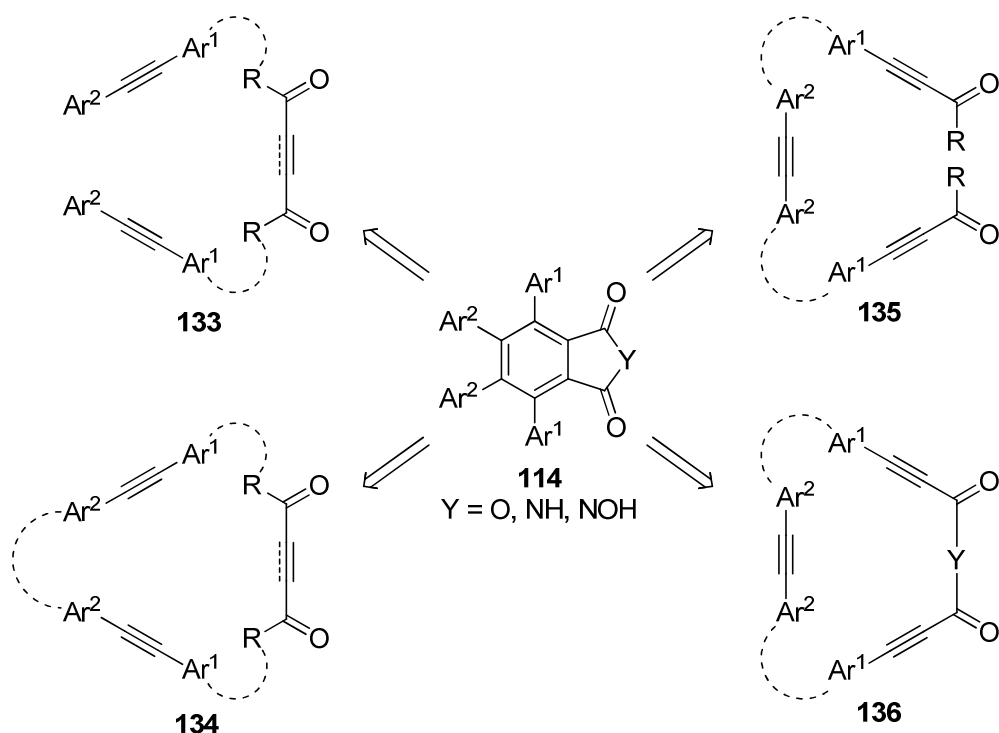


Schéma 3-2. Stratégies possibles de cyclotrimérisations [2+2+2] totalement intramoléculaires

Parmi les précurseurs imaginés dans le Schéma 3-2, les structures **135** et **136** présentent chacune 2 fonctions pontantes entre les groupements aryles, ce qui imposerait une substitution particulière sur ces aryles, et donc n'irait pas dans le sens de la diversité recherchée, sans mentionner les éventuelles contraintes liées aux étapes de coupures de ces différents ponts. Concernant la structure **134**, on peut avancer le même argument ; de plus, la synthèse d'un macrocycle peut s'avérer compliquée, et sa réactivité en cycloaddition reste à définir. Finalement, la structure **133** apparaît comme la plus indiquée pour cette stratégie.

Effectivement, la fonction pontante se situerait entre un dérivé carbonylé et un groupement aryle. On peut ainsi imaginer un ester ou un amide qui serait par la suite coupé pour donner le noyau phthalimide tétraarylé (Schéma 3-3).

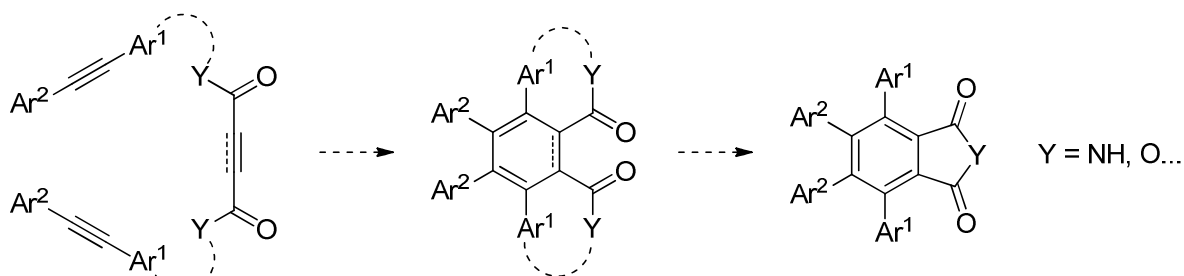


Schéma 3-3. Stratégie possible avec la structure A.

Nous avons donc ciblé des diesters de phénols **137** qui, après réaction de cycloaddition, donneraient des espèces de structure **138** possédant notamment deux lactones à

6 chaînons chacune (Schéma 3-4). Après coupure, ces dernières donneraient naissance à des phthalimides **139** substitués en position 3 et 6 par des *ortho*-phénols, composés atropoisomères précurseurs de choix pour l'accès à des catalyseurs chiraux **140**, selon le savoir-faire du laboratoire (voir Chapitre 1, partie IV.4.b).^{88,100}

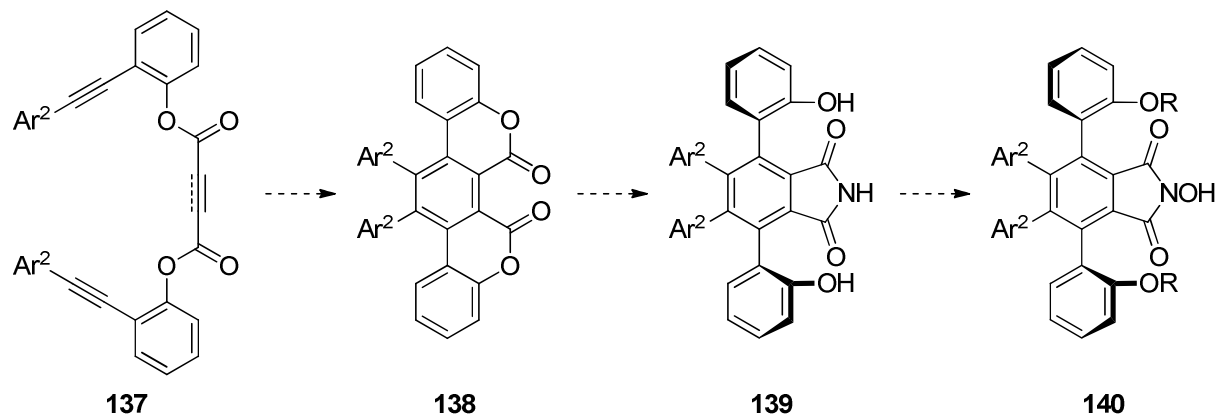


Schéma 3-4. Stratégie proposée *via* une dilactone formée par cyclotrimérisation d'un diester.

Les diesters intermédiaires **137**, sous forme triyne **141** ou ène-diyne **142**, pourraient être synthétisés en quelques étapes simples telles qu'une double estérification et un couplage de Sonogashira (Schéma 3-5).

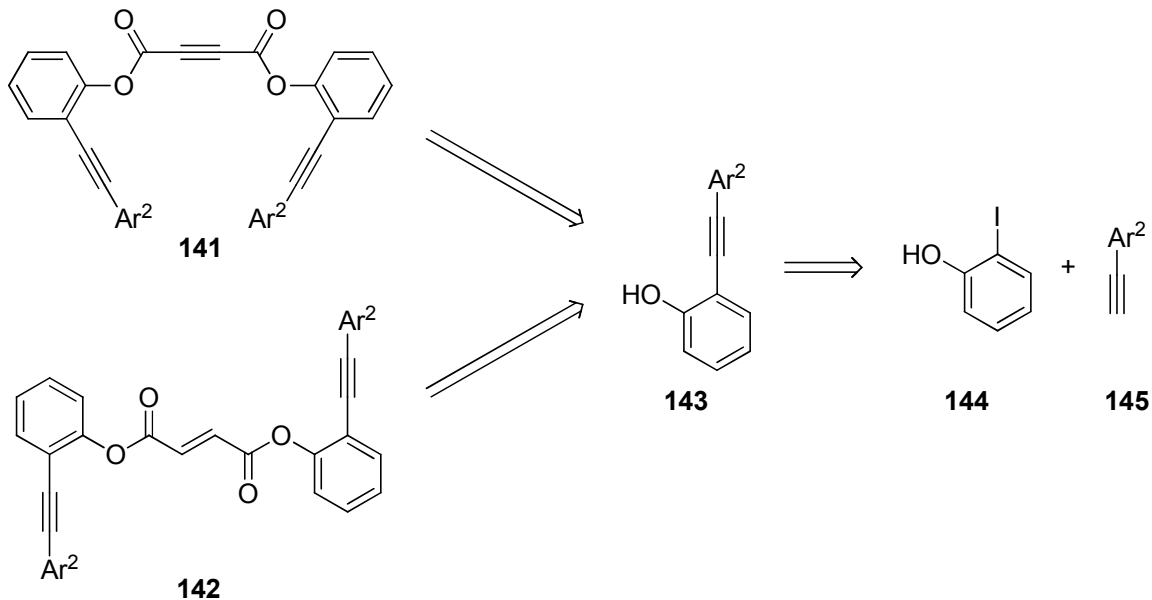


Schéma 3-5. Rétrosynthèse proposée pour l'obtention des diesters intermédiaires.

II. Présentation de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] intramoléculaire

II.1. Généralités sur la cyclotrimérisation d'alcynes

La réaction de cyclotrimérisation a été découverte en 1866 par Berthelot lors de l'obtention de benzène par condensation de l'acétylène à 400°C.¹⁴⁵ Presque un siècle s'est ensuite écoulé avant que Reppe ne rapporte une première version catalytique de cette réaction, grâce à un dérivé du nickel.¹⁴⁶ Par la suite, beaucoup d'autres dérivés de métaux de transition ont été utilisés comme catalyseurs de cyclotrimérisation d'alcynes divers, parmi lesquels les plus importants : Ni, Co, Ir, Pd, Rh et Ru.¹⁴⁷

On recense de très nombreuses études sur le mécanisme de cette réaction.¹⁴⁸ En fonction des substrats et des catalyseurs, trois mécanismes ont été proposés : une voie passant par des métallacycles, une voie d'insertions séquentielles, et une voie de métathèses en cascade.^{148a} On ne rappelle ici que la voie des métallacycles (Schéma 3-6) qui est la plus communément acceptée, notamment concernant les cyclotrimérisations intramoléculaires catalysée par le cobalt.^{148c,d}

¹⁴⁵ Berthelot, M., *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, 479.

¹⁴⁶ (a) Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Toepel, T., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 1–92; (b) Reppe, W.; Schlichting, O.; Meister, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 93–104; (c) Reppe, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 104–116.

¹⁴⁷ Pour des revues récentes, voir : (a) Yamamoto, Y., *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 503–519; (b) Chopade, P. R.; Louie, J., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307–2327; (c) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M., *Chem. Commun.* **2006**, 2209–2217; (d) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M., In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007; Vol. 68, pp. 1–302; (e) Leboeuf, D.; Gandon, V.; Malacria, M., In *Handbook of cyclization reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2010; pp. 367–405; (f) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3430.

¹⁴⁸ (a) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12143–12160; (b) Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J., *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4434–4445; (c) Gandon, V.; Agenet, N.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8509–8520; (d) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8860–8871; (e) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Saá, C., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1320–1332.

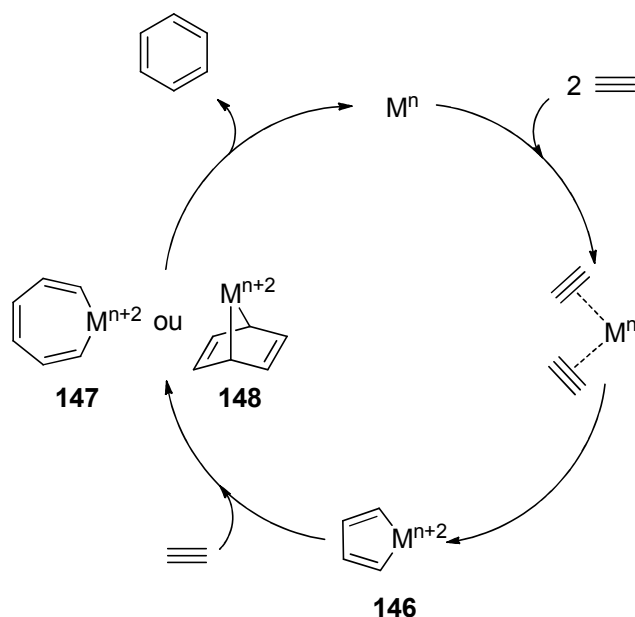


Schéma 3-6. Mécanisme de la cyclotrimérisation d'alcynes catalysée par un métal de transition, *via* la formation de métallacycles.

Dans ce mécanisme appliqué au cas de la formation du benzène (Schéma 3-6), deux molécules d'acétylène se lient tout d'abord au métal *via* une addition oxydante pour la formation d'un métallacyclopentadiène **146**. Celui-ci subit ensuite l'addition du troisième alcyne à travers une insertion pour la formation d'un métallacycloheptatriène **147** ou bien une réaction de Diels-Alder pour conduire à un intermédiaire bicyclique **148**. Dans les deux cas, une élimination réductrice produit enfin une molécule de benzène et régénère l'espèce métallique.

Au-delà de la formation très efficace du benzène ou de dérivés substitués 6 fois par la même fonction (Schéma 3-7), la cyclotrimérisation d'alcynes catalysée par un métal présente un inconvénient de taille : elle n'est pas régiosélective. En effet, la condensation d'alcynes dissymétriques mène à de nombreux régioisomères (Schéma 3-8).

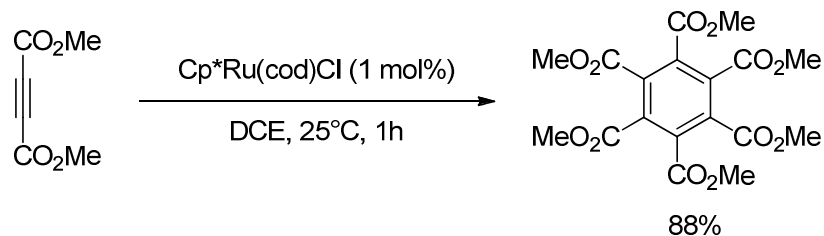


Schéma 3-7. Cyclotrimérisation du DMAD par un catalyseur au ruthénium, par Yamamoto.^{148a}

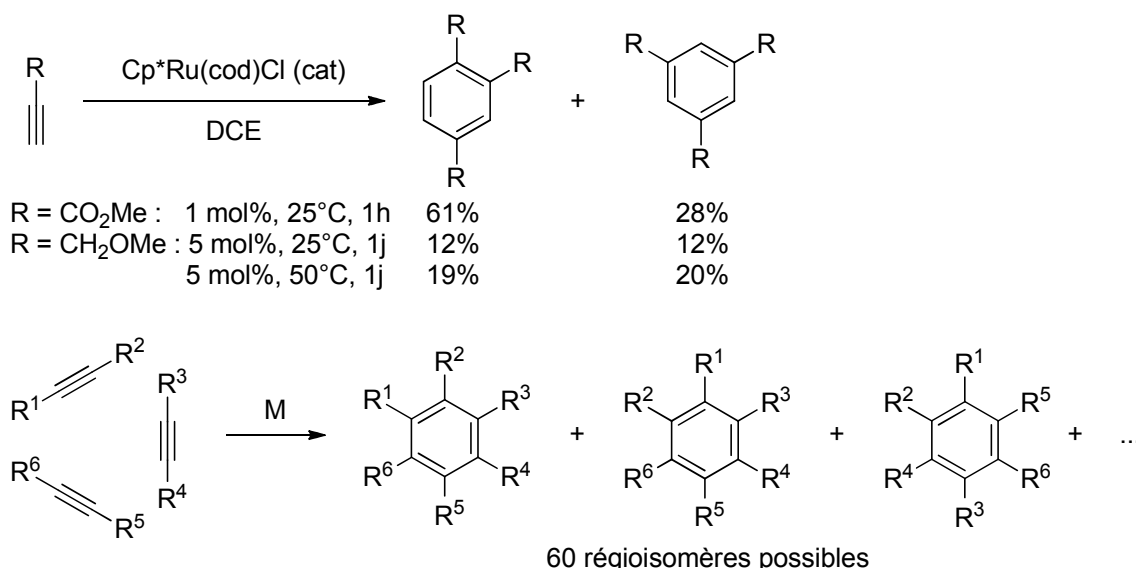


Schéma 3-8. En haut : exemple de cyclotrimérisation d'un alcyne vrai par un catalyseur de ruthénium, par Yamamoto.^{148a} En bas : cyclotrimérisation générale de trois alcynes dissymétriques.

Pour s'affranchir de ce problème, de nombreux efforts ont été portés au développement de cyclotrimérisations intramoléculaires qui se sont avérés des méthodes efficaces pour la construction de motifs polycycliques aromatiques à partir de précurseurs acycliques. Deux stratégies sont possibles : l'approche partiellement intramoléculaire entre un diyne et un autre alcyne, ou la voie totalement intramoléculaire à partir d'un triyne (Schéma 3-9).^{147a}

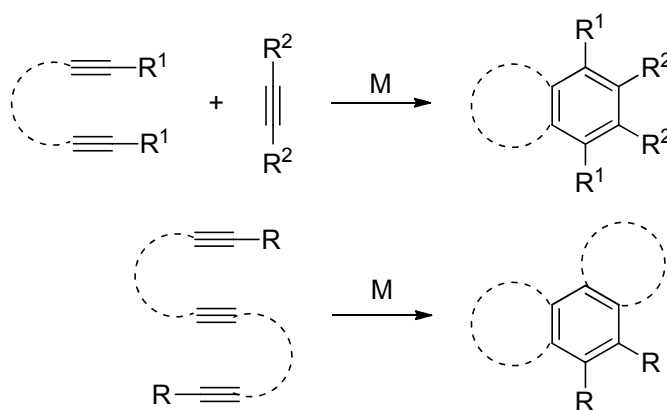


Schéma 3-9. En haut : voie partiellement intramoléculaire. En bas : voie totalement intramoléculaire.

Ces méthodes permettent un contrôle de la sélectivité ouvrant la voie à de nombreuses réactions pour la synthèse de composés naturels¹⁴⁹, de substrats biaryles présentant une

¹⁴⁹ (a) Saá, C.; Crotts, D. D.; Hsu, G.; Vollhardt, K. P. C., *Synlett* **1994**, 1994, 487–489; (b) Chouraqui, G.; Petit, M.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 1413–1421; (c) Aubert, C.; Betschmann, P.; Eichberg, M. J.; Gandon, V.; Heckrodt, T. J.; Lehmann, J.; Malacria, M.; Masjost, B.; Paredes, E.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7443–7465.

chiralité axiale,¹⁵⁰ ou bien encore de supramolécules polycycliques fonctionnelles telles que des phénylènes¹⁵¹ et des polyporphyrines.¹⁵²

Nous nous intéressons ici uniquement à la cyclotrimérisation totalement intramoléculaire, qui peut avoir lieu à partir d'un triyne ou d'un ène-diyne.

II.2. Cyclotrimérisation totalement intramoléculaire

II.2.a. A partir d'un triyne

La cycloaddition [2+2+2] totalement intramoléculaire d'un triyne acyclique donne naissance à un composé benzénique tricyclique (Schéma 3-9, en bas), à cause des fonctions pontantes. Cette particularité a été appliquée en synthèse de produits naturels, par exemple pour la construction simultanée des cycles C, D et E du squelette taxoïde (Schéma 3-10).¹⁵³

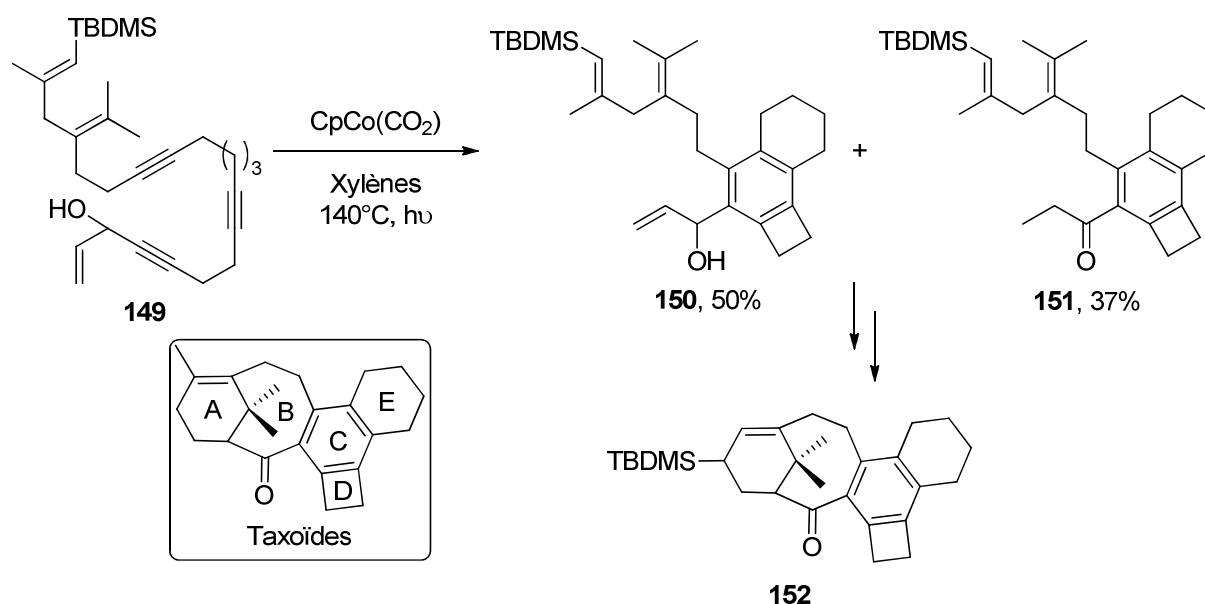


Schéma 3-10. Cyclotrimérisation d'un triyne pour la synthèse de taxoïdes.

Dans le but de diversifier les cibles finales, la contrainte de ces cycles supplémentaires peut être contournée grâce à des ponts que l'on peut enlever par la suite. Les fonctions les plus utilisées dans ce but sont les ponts silylés ou borés. Un exemple de liaison temporaire au

¹⁵⁰ Pour une revue sur les cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives, voir : Tanaka, K., *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508–518.

¹⁵¹ (a) Han, S.; Bond, A. D.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223–3227; (b) Han, S.; Anderson, D. R.; Bond, A. D.; Chu, H. V.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3227–3230.

¹⁵² Fletcher, J. T.; Therien, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4298–4311.

¹⁵³ Petit, M.; Chouraqui, G.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1027–1029.

silicium a été rapportée par le groupe de Malacria, pour l'obtention efficace et sélective de benzènes 1,2,3,4-tétrasubstitués **155** après déprotection (Schéma 3-11).¹⁵⁴

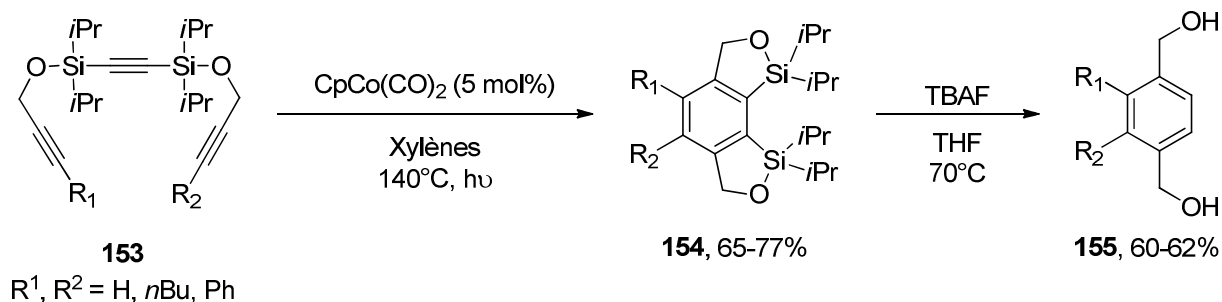


Schéma 3-11. Cyclotrimérisation d'un triyne avec ponts silylés temporaires.

De nombreux systèmes catalytiques ont été développés pour la cyclotrimérisation totalement intramoléculaire de triynes. Parmi ceux-ci, Okamoto a proposé une alternative aux complexes de cobalt(I) usuels qui sont soit trop sensibles aux conditions, soit trop peu réactifs : il a utilisé un système ligand / $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ / Zn avec un ligand de type 2-(iminométhyl)pyridine **157** pour la cyclotrimérisation de triynes (Schéma 3-12).¹⁵⁵

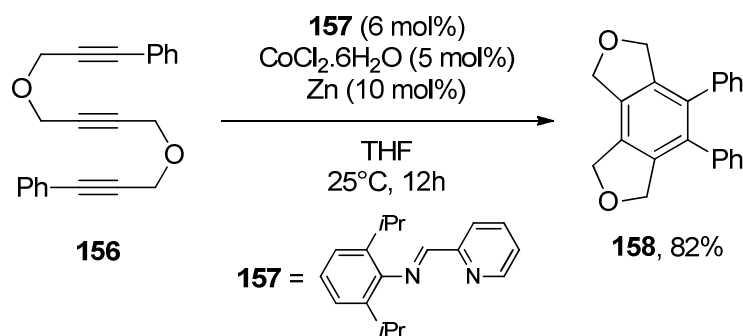


Schéma 3-12. Cyclotrimérisation de triyne avec le système d'Okamoto.

II.2.b. A partir d'un ène-diyne

Pour encore plus de variété dans les substrats de cyclotrimérisation, il est également possible d'imaginer la réaction entre deux triples liaisons et une double liaison. Ainsi, pour la version totalement intramoléculaire, le précurseur visé est un ène-diyne. Le produit de la réaction est alors un 1,3-cyclohexadiène, qui peut subir ultérieurement une aromatisation plus ou moins facilement.

Dans les années 1980, Sternberg et Vollhardt ont été les pionniers dans l'exploration de cette réaction, réussissant à former des complexes $CpCo(\eta^4\text{-1,3-cyclohexadiène})$ ¹⁵⁶ par

¹⁵⁴ Chouraoui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M., *Org. Lett.* **2004**, 6, 1519–1521.

¹⁵⁵ Saino, N.; Amemiya, F.; Tanabe, E.; Kase, K.; Okamoto, S., *Org. Lett.* **2006**, 8, 1439–1442.

¹⁵⁶ Ces complexes sont isolés sous la forme de cristaux rouges caractéristiques.

réaction d'une ène-diyne acyclique avec une quantité stœchiométrique de $\text{CpCo}(\text{CO})_2$.¹⁵⁷ Ils ont également appliqué cette méthode à la synthèse de dérivés de stéroïdes **164** (Schéma 3-13, en bas).¹⁵⁸

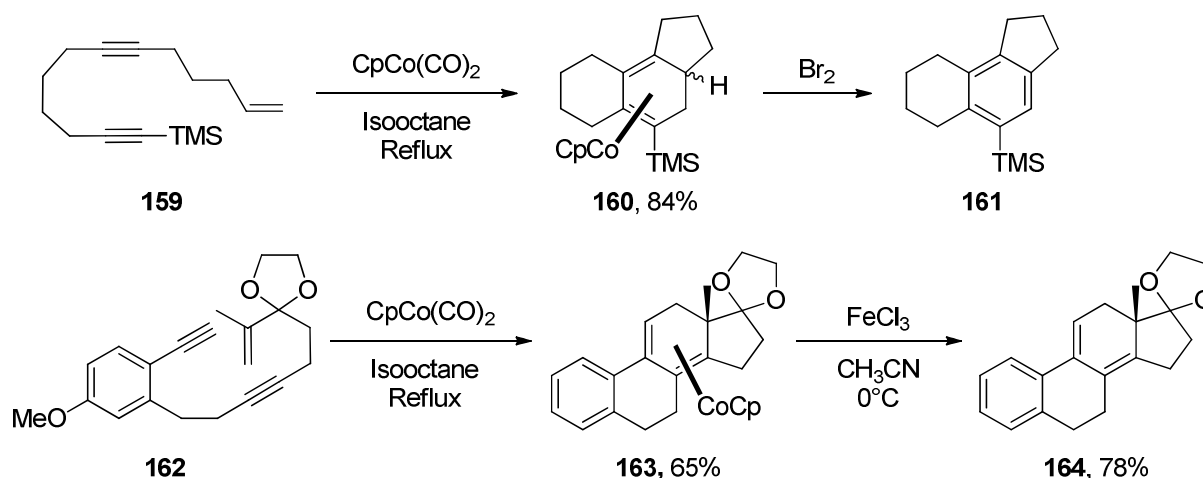


Schéma 3-13. Premiers exemples de cyclotrimérisation totalement intramoléculaire d'ène-diyne par Vollhardt.

Certaines réactions de ce type présentent des résultats inattendus en matière de régiosélectivité. Par exemple, l'ène-diyne dérivé de pyrazinedione **165** présenté ci-dessous réagit différemment de son analogue carboné **167** (Schéma 3-14).¹⁵⁹

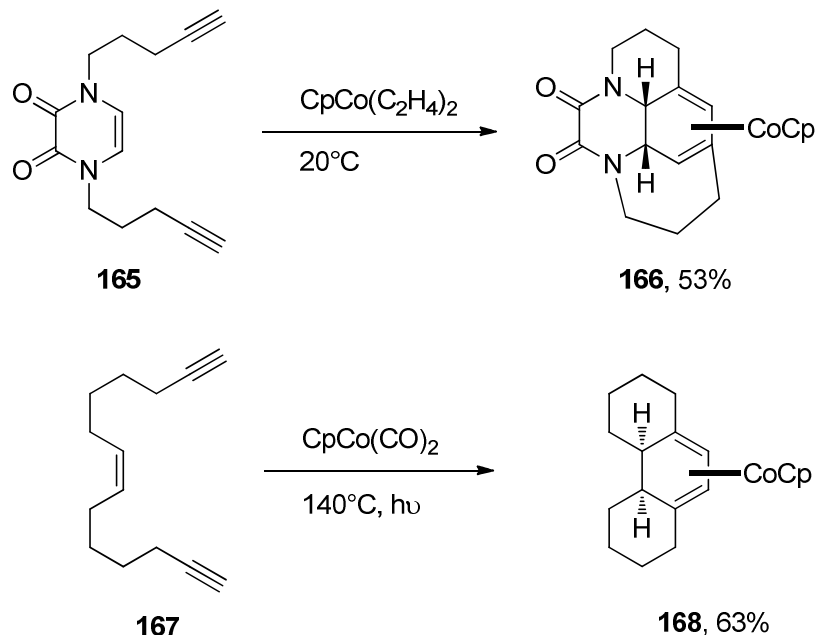


Schéma 3-14. Régiosélectivités différentes en fonction de l'ène-diyne.

¹⁵⁷ Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1564–1573.

¹⁵⁸ Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C., *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1574–1583.

¹⁵⁹ Pour les résultats expérimentaux : réf. 149c ; pour l'étude théorique : Aubert, C.; Gandon, V.; Geny, A.; Heckrodt, T. J.; Malacria, M.; Paredes, E.; Vollhardt, K. P. C., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7466–7478.

Même si les explications de ces différentes réactivités sont à prendre la plupart du temps au cas par cas,^{159,160} l'équipe de Roglans a essayé de rationaliser l'effet de la nature des ponts et des substituants sur les mécanismes possibles dans le cas d'une catalyse au rhodium(I).¹⁶¹ Il en ressort que l'électronégativité du pont, la substitution des alcynes terminaux, ou bien encore la nature acyclique ou macrocyclique du substrat peuvent tous influencer sur la nature du premier couplage dans le mécanisme : couplage alcyne-alcyne ou alcène-alcyne. On retiendra enfin qu'il existe beaucoup plus d'exemples de synthèses intramoléculaires utilisant des composés yne-yne-ène¹⁶² que des substrats yne-ène-yne, pourtant potentiellement symétriques.^{160,161}

III. Résultats et discussions

III.1. Voie triyne

III.1.a. Travaux préliminaires

L'accès à des *N*-hydroxyphthalimides polyaromatiques par cyclotrimérisation [2+2+2] totalement intramoléculaire d'un précurseur triyne avait déjà été envisagé au sein de notre laboratoire. Alvarez avait tenté de mettre en application le système catalytique proposé par Okamoto, basé sur un ligand de type 2-(iminométhyl)pyridine **157**, sur le triyne **169** obtenu en deux étapes, mais sans succès (Schéma 3-15).

¹⁶⁰ Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Solà, M.; Roglans, A., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14493–14507.

¹⁶¹ Dachs, A.; Roglans, A.; Solà, M., *Organometallics* **2011**, *30*, 3151–3159.

¹⁶² (a) Geny, A.; Gaudrel, S.; Slowinski, F.; Amatore, M.; Chouraqui, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 271–275; (b) Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810–1813.

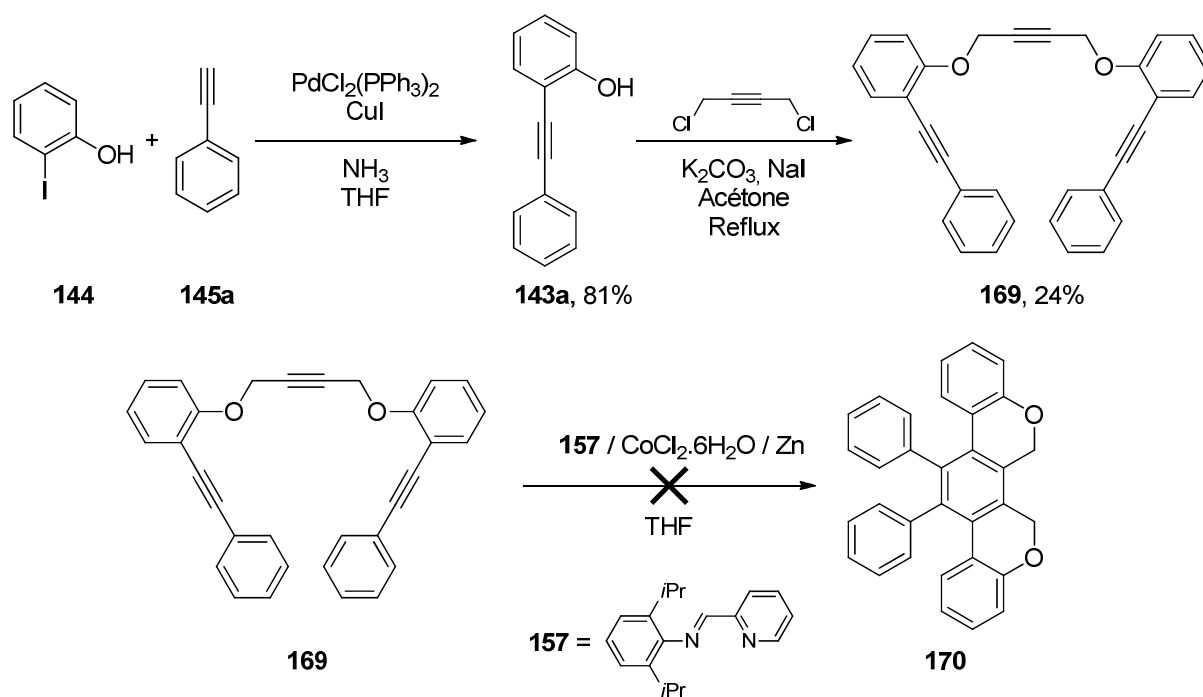


Schéma 3-15. Essai de cyclotrimérisation du triyne diéther avec le système d'Okamoto, par Alvarez.

Ceci est le seul essai de cyclotrimérisation [2+2+2] complètement intramoléculaire réalisé par Alvarez et aussi notre point de départ pour la mise en place d'une nouvelle voie de synthèse. En effet, ce triyne diéther **169** est assez simple d'accès et est aussi un bon substrat test qui pourrait être oxydé en ester après la cycloaddition. Il a donc été repris pour de nouvelles réactions en présence cette fois-ci de $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (Schéma 3-16),¹⁶³ un des catalyseurs les plus courants pour ce type de cyclotrimérisation intramoléculaire.^{162b}

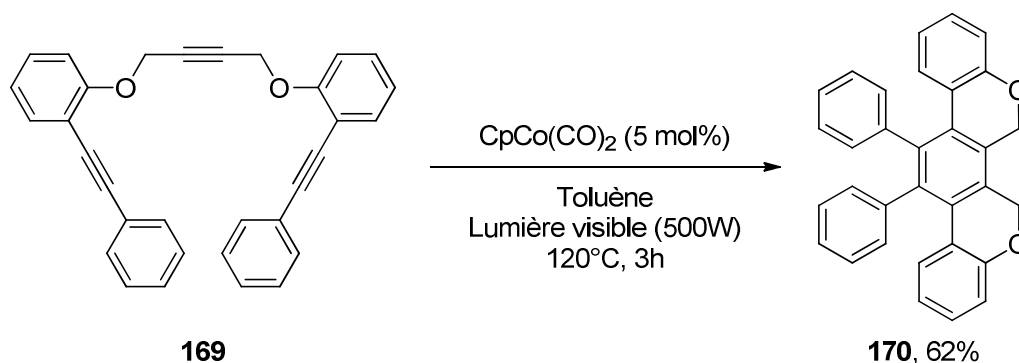


Schéma 3-16. Cyclotrimérisation du triyne bis-éther.

Dans ces conditions, le catalyseur $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, activé *via* extrusion des ligands CO grâce à une puissante lampe halogène, conduit au produit cyclisé **170** avec un rendement de 62%, ce qui est très satisfaisant étant donné la formation de 3 nouvelles liaisons C-C.

¹⁶³ Poirot, R., *Synthèse de dérivés polyaromatiques du NHPI*, Stage Master 1 Université Joseph Fourier: Grenoble, 2010.

Avec ce squelette pentacyclique diéther **170** en main, l'oxydation en dilactone **138a** a été étudiée. On trouve dans la littérature quelques exemples de transformation de 6*H*-benzo[*c*]chromènes **171** en 6*H*-benzo[*c*]chromèn-6-ones **172**, utilisant toutes le PCC comme oxydant (Schéma 3-17).¹⁶⁴

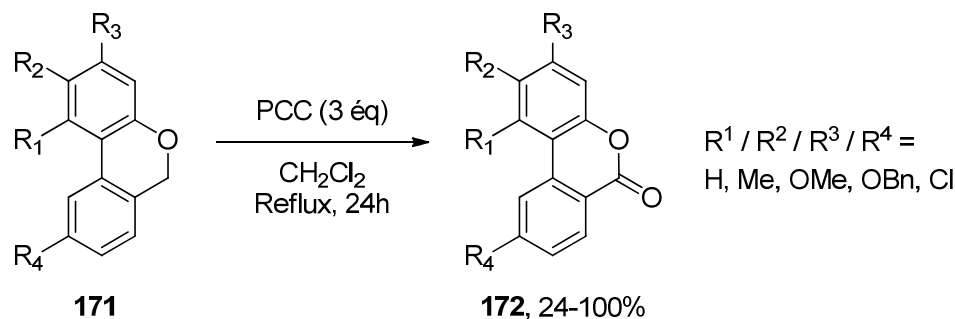


Schéma 3-17. Exemples d'oxydation de 6*H*-benzo[*c*]chromènes en 6*H*-benzo[*c*]chromèn-6-ones.^{164a}

L'application de cette méthode au diéther **170** a donné des résultats mitigés (Schéma 3-18).

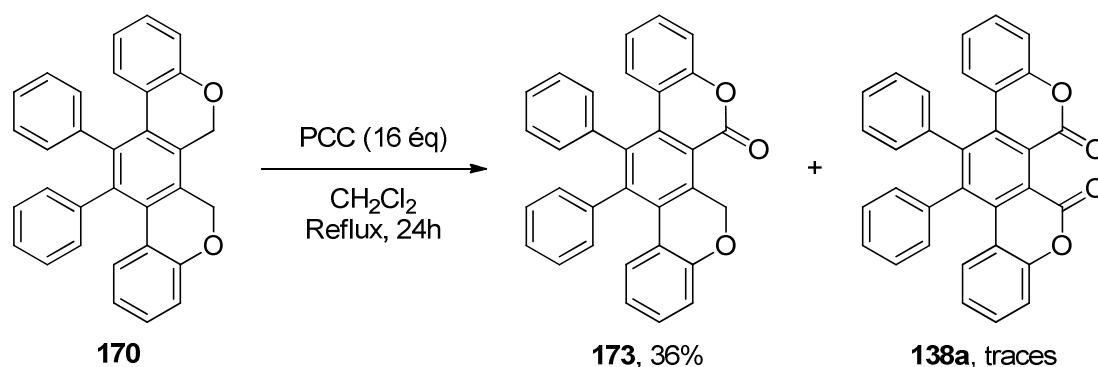


Schéma 3-18. Essais d'oxydation du bis-éther **170** au PCC.

Après plusieurs essais et malgré l'augmentation du nombre d'équivalents de PCC (introduit en plusieurs fois), seule la monolactone **173** est isolée en quantités significatives, alors que la dilactone **138a** n'est observée qu'à l'état de traces. La remise en réaction du produit mono-oxydé **173** en présence de PCC n'a pas non plus permis d'obtenir la dilactone.

Enfin, un essai d'oxydation aérobie du diéther **170**, en présence de NHPI, de Mn(OAc)₂ et de Co(OAc)₂ dans l'acide acétique à 100°C selon la méthode d'Ishii,¹⁶⁵ n'a fourni aucun produit d'oxydation.

Ainsi, la dilactone **138a** n'ayant pas pu être obtenue de manière satisfaisante, la voie de synthèse passant par le triyne diéther **170** a été abandonnée, malgré des résultats

¹⁶⁴ (a) Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2991–2999; (b) Teske, J. A.; Deiters, A., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2195–2198; (c) Sun, C.-L.; Gu, Y.-F.; Huang, W.-P.; Shi, Z.-J., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9813.

¹⁶⁵ Tashiro, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 220–225.

prometteurs en cyclotrimérisation [2+2+2]. De plus, si l'oxydation de **170** avait marché, cela aurait limité la substitution des noyaux aromatiques à des fonctions non oxydables. Nous avons choisi de nous intéresser alors à un substrat déjà oxydé, en ciblant un triyne diester.

III.1.b. Vers le triyne diester

Dans la voie de synthèse initialement imaginée (Schéma 3-4 et Schéma 3-5), un triyne diester **141** semble être le meilleur intermédiaire pour une cyclotrimérisation efficace et une minimisation du nombre d'étapes. Or la formation d'esters de l'acide acétylène dicarboxylique (ADA) **174** est connue pour être problématique. En effet, à cause de la présence de deux groupements carbonyles, la triple liaison de l'ADA est très électrophile et s'avère donc un très bon accepteur de Michaël.¹⁶⁶ Ainsi, lors d'une estérification, l'alcool est susceptible de réagir en position 4 par rapport à l'oxygène et non sur le carbone du carbonyle (position 2), et ce même avec des nucléophiles faibles tels que des phénols. Cela a été observé par Alvaro *et coll.* en 1992 qui n'ont jamais pu obtenir le diester **176** visé avec un rendement supérieur à 15%, alors que différents produits secondaires sont obtenus majoritairement (Schéma 3-19).¹⁶⁷

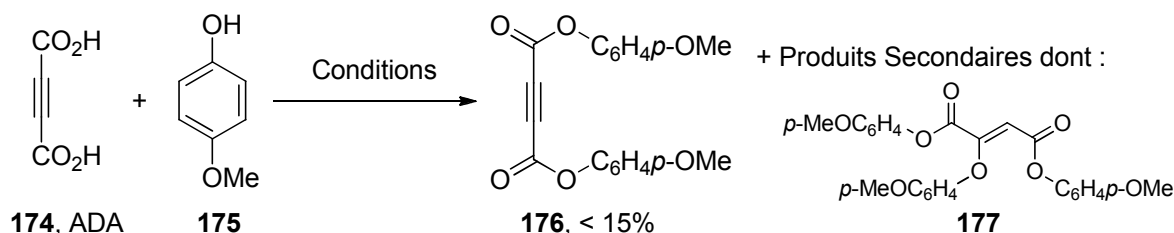


Schéma 3-19. Essais d'estérification de l'ADA par Alvaro *et coll.*

Conditions testées : - H₂SO₄, Toluène, Reflux, 24h;
 - APTS, Toluène, Reflux, 24h;
 - i) PCl₅, CCl₄, 25°C, 4h, ii) Ar-OH, 25°C, 4h;
 - DCC, DMAP, CH₂Cl₂, 25°C, 15min.

Cependant, certaines publications antérieures à ces travaux avaient ponctuellement fait état de réactions apparemment efficaces :

➤ Verbit a indiqué avoir préparé des diarylesters en mettant en réaction l'ADA et un excès de phénol en présence d'acide sulfurique, mais n'a pas indiqué les rendements ni les éventuels produits secondaires.¹⁶⁸

➤ Le passage par le difluorure d'acyle est rapporté, permettant l'obtention des diesters avec de bons rendements, mais cela demande l'utilisation de SF₄, composé corrosif et très toxique.¹⁶⁹

¹⁶⁶ Winterfeldt, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 423–434.

¹⁶⁷ Alvaro, M.; García, H.; Miranda, M. A.; Primo, J., *Tetrahedron* **1992**, 48, 3437–3444.

¹⁶⁸ Verbit, L.; Tuggey, R. L., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1972**, 17, 49–54.

Ces travaux n'ont jamais été repris par la suite pour accéder à des diesters de l'ADA, prouvant bien la réactivité particulière de la triple liaison. En 1995, Charlton a proposé une stratégie de « protection » de celle-ci *via* la formation du chlorure de dibromofumaroyl **179**. Cette méthode présente des rendements globaux en diesters **181** corrects de 60 à 66%, en 4 étapes à partir du sel monopotassique de l'ADA (Schéma 3-20).¹⁷⁰

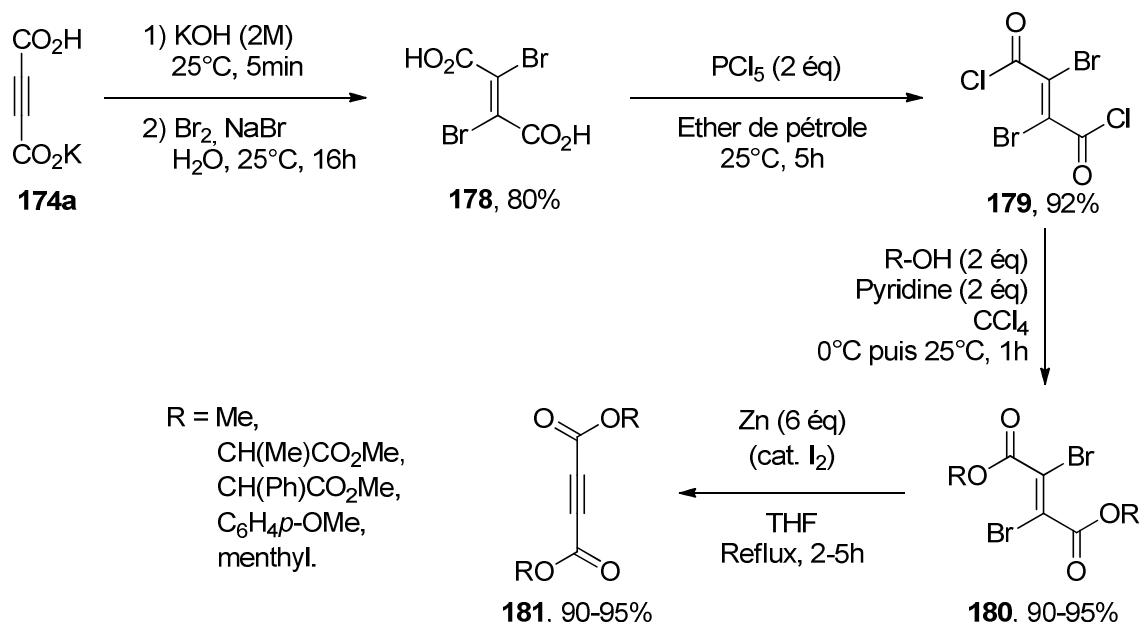


Schéma 3-20. Obtention de diesters d'ADA *via* protection de la triple liaison, proposée par Charlton.

Le principe est de masquer temporairement la triple liaison, en réalisant tout d'abord une dibromation du sel monopotassique de l'ADA. L'acide dibromofumarique **178** obtenu est ensuite converti en chlorure de dibromofumaroyl **179**, pour subir la double estérification avec le phénol souhaité, en présence de base. La « déprotection » du dibromofumarate **180** est effectuée en présence de zinc pour donner le diester **181** voulu.

Par la suite, cette méthode a été appliquée à plusieurs reprises pour l'accès à divers esters de l'ADA.¹⁷¹ A notre tour, nous avons cherché à la mettre à profit pour l'obtention du précurseur **141a** désiré (Schéma 3-21).¹⁷²

¹⁶⁹ Herkes, F. E.; Simmons, H. E., *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 420–423.

¹⁷⁰ (a) Charlton, J. L.; Chee, G., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6243–6246; (b) Charlton, J. L.; Chee, G.; McColeman, H., *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 1454–1462.

¹⁷¹ (a) Hashmi, A. S. K.; Grundl, M. A.; Nass, A. R.; Naumann, F.; Bats, J. W.; Bolte, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 4705–4732; (b) Baldovini, N.; Solladié, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 885–889.

¹⁷² Sereni, N., *Synthèse d'esters de l'acide acétylène dicarboxylique pour la préparation d'analogues poly-arylés du NHPI*, Stage Master 1 Université Joseph Fourier: Grenoble, 2011.

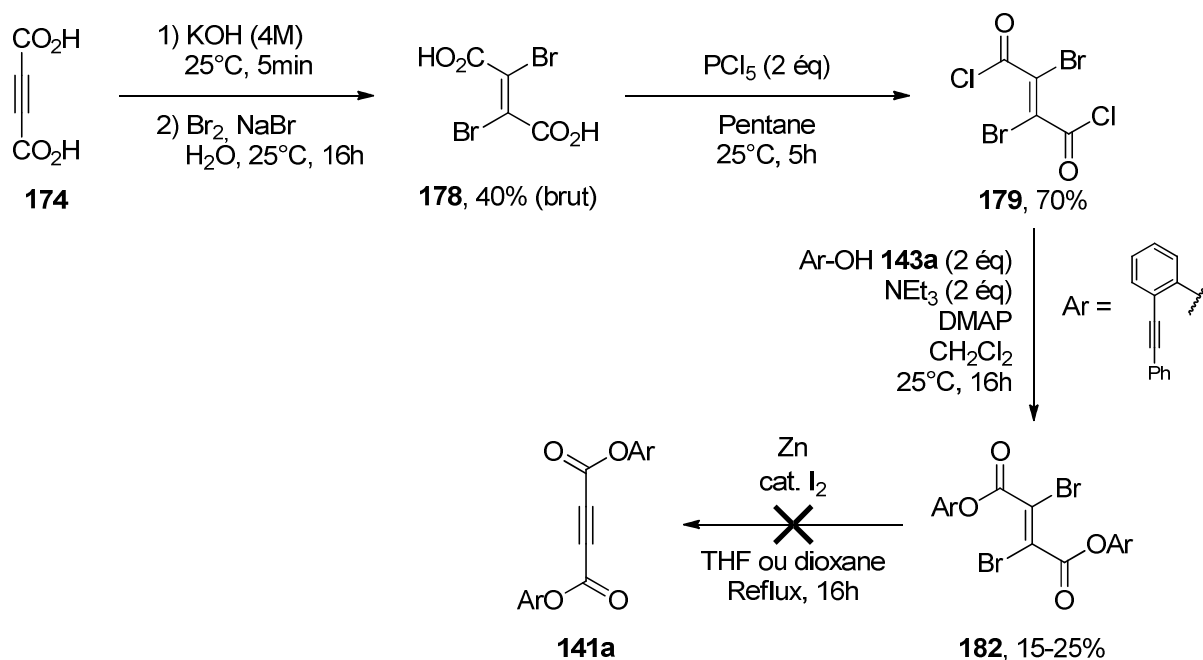


Schéma 3-21. Tentative d'accès au triyne diester **141a** *via* un dibromofumarate.

La mise en application de la stratégie de Charlton n'a pas donné les résultats escomptés. Tout d'abord, les rendements des deux premières étapes ont été moins élevés que ceux rapportés (28% au lieu de 74% sur deux étapes). Ensuite, l'estérification a été peu efficace (25% de rendement maximal), dans des conditions pourtant classiques (triéthylamine, DMAP). Enfin, la débromation du dibromofumarate **182** obtenu s'est avéré très problématique. Plusieurs conditions ont été testées (solvant, granulométrie du Zn, quantité d'I₂), ce qui a permis dans le meilleur des cas de seulement observer le produit sur le spectre RMN ¹³C du brut réactionnel en tant qu'espèce minoritaire. Malheureusement, il n'a jamais pu être isolé en quantité significative par les techniques classiques de purification (chromatographie sur silice, recristallisation).

Enfin d'autres essais ont été ponctuellement menés pour tenter d'accéder au triyne diester **141a**. L'équipe de Greene a rapporté l'estérification à basse température de l'acide propiolique par des alcools chiraux, en présence de DCC et de DMAP, dans le cadre de la synthèse du docetaxel.¹⁷³ L'extension de cette méthode classique à l'ADA **174** n'a cependant pas permis l'accès au diarylester **184** souhaité, même lors de tests avec un phénol simple tel que le *p*-crésol **183** (Schéma 3-22).

¹⁷³ Génisson, Y.; Massardier, C.; Gautier-Luneau, I.; Greene, A. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2869–2872.

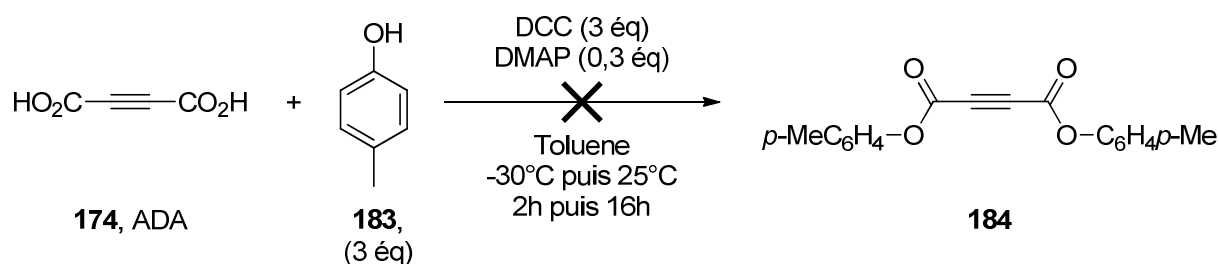


Schéma 3-22. Essai d'estérification de l'ADA en présence de DCC et de DMAP, à basse température.

En guise de dernier essai, nous avons tenté l'estérification directe de l'ADA en présence d'un excès de phénol et d'APTS catalytique, ce qui pourrait donner le produit **141a** même en très faible quantité, conformément aux résultats de Verbit et d'Alvaro (Schéma 3-23). Or malgré un long chauffage à reflux et un système de Dean-Stark, aucun produit attendu n'a pu être observé.

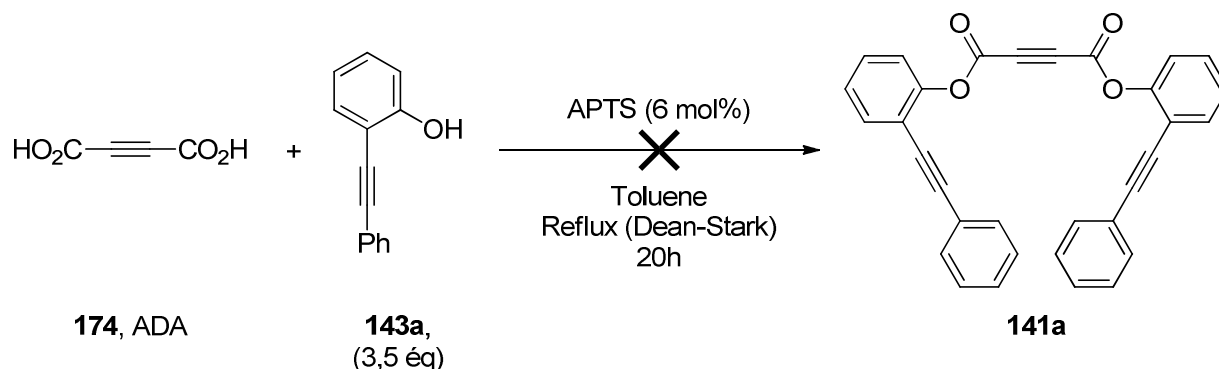


Schéma 3-23. Essai d'estérification de l'ADA catalysée par l'APTS.

Ainsi, malgré de nombreux essais et différentes stratégies, le triyne diester **141a** n'a pas pu être obtenu de manière satisfaisante, empêchant la réalisation de la cyclotrimérisation [2+2+2] envisagée en premier lieu (Schéma 3-4). La préparation d'un précurseur ène-diyne **142** s'est donc imposée.

III.2. Voie ène-diyne

III.2.a. Préparation du premier ène-diyne diester

L'ène-diyne diester **142a** ($\text{Ar}^2 = \text{Ph}$, voir Schéma 3-5), intermédiaire clé pour la cyclotrimérisation [2+2+2], peut être obtenu en deux étapes. La première consiste en un couplage de Sonogashira entre le 2-iodophénol **144** et le phénylacétylène **145a**, dans des

conditions développées par Mori utilisant l'ammoniaque diluée en tant que base.¹⁷⁴ Le phénol **143a** est ainsi obtenu avec un très bon rendement de 95%.

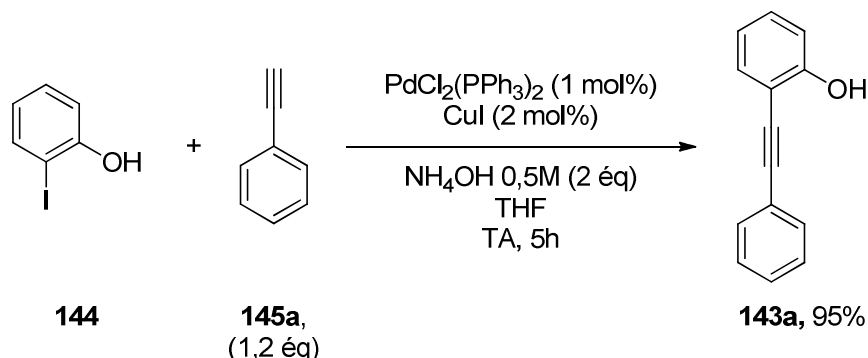


Schéma 3-24. Préparation du phénol **143a** par couplage de Sonogashira en présence d'ammoniaque.

La seconde étape est la double estérification du phénol **143a** sur l'acide maléique (double liaison Z) ou l'acide fumarique (double liaison E), ou un de leurs dérivés. Nous avons choisi de nous orienter tout d'abord vers l'obtention d'un substrat fumarique.

La stratégie la plus largement employée dans la littérature pour la synthèse de fumarates de diphényles **187** à partir de phénols **185** est la double estérification utilisant le chlorure de fumaroyl **186**. Dès 1961, Spatz a préparé de nombreux substrats de ce type, avec une substitution variée sur les phényles et des rendements moyens à bons, lors de réactions effectuées à reflux du benzène ou du toluène (Schéma 3-25).¹⁷⁵

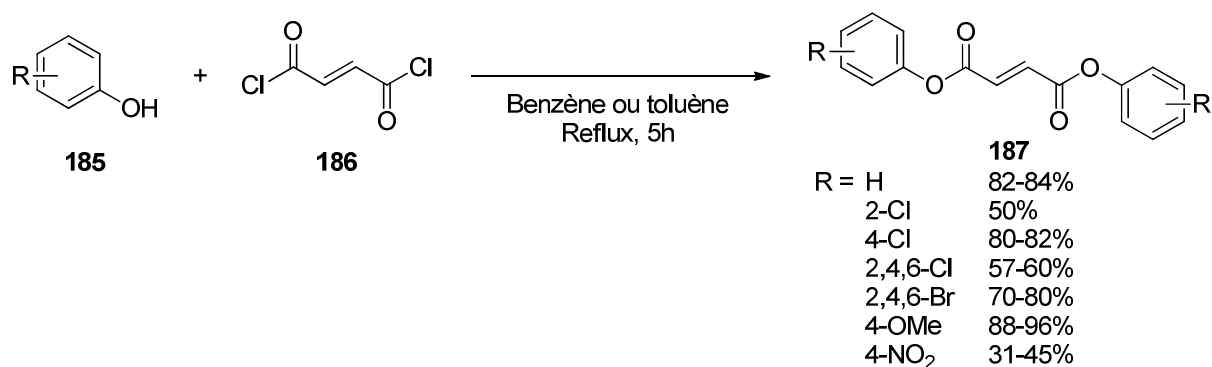


Schéma 3-25. Résultats proposés par Spatz pour la synthèse de fumarates de diphényles.

Plus tard, l'équipe de Moore a synthétisé le fumarate de diphényle **187a** en utilisant la triéthylamine comme base, à température ambiante, mais avec un rendement isolé moindre

¹⁷⁴ (a) Pour la méthodologie générale : Mori, A.; Mohamed Ahmed, M. S.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Koike, T., *Chem. Lett.* **2002**, 31, 756–757; (b) Pour l'exemple avec le 2-iodophénol (rendement de 97%) : Mohamed Ahmed, M. S.; Mori, A., *Tetrahedron* **2004**, 60, 9977–9982.

¹⁷⁵ Spatz, S., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4158–4161.

(30%).¹⁷⁶ D'autres diesters fumariques ont été obtenu plus récemment avec des procédures similaires, pour des applications en tant que ligands en chimie supramoléculaire.¹⁷⁷

Nous avons voulu appliquer cette méthode à notre phénol **143a**. Pour cela, nous avons testé différentes conditions de réaction, dans l'espoir d'obtenir le diester **142a** (Schéma 3-26).

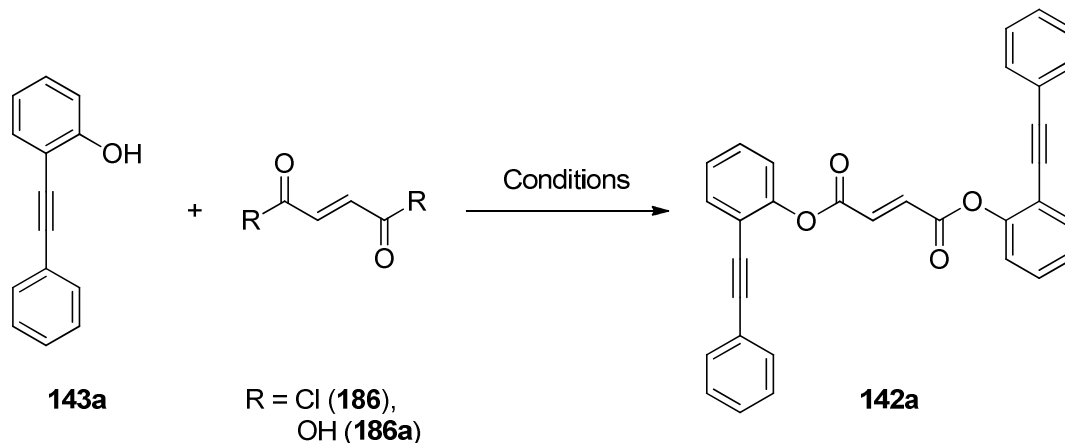


Schéma 3-26. Essais de double estérification du phénol **143a** sur le chlorure de fumaroyle **186** ou l'acide fumarique **186a**.

➤ Les conditions de Spatz (chlorure **186** et phénol à reflux du toluène pendant 16h) n'ont pas donné le produit attendu.

➤ Les conditions classiques d'estérification à partir de l'acide fumarique **186a**, en présence de DCC et de DMAP, et/ou d'un acide (APTS, acide camphorsulfonique) en quantité catalytique, ont permis d'atteindre un rendement maximal de 36% en diester **142a**.

➤ L'utilisation conjointe de chlorure de fumaroyle **186**, de triéthylamine et de DMAP catalytique a donné les meilleurs résultats, mais des difficultés en traitement et en purification ont été rencontrées :

- Le précipité observé en fin de réaction, contenant notamment le sel $\text{NEt}_3\cdot\text{HCl}$, est difficile à filtrer et retient du produit malgré les nombreux lavages organiques.
- Un précipité pâteux noir apparaît lors de lavages acides (HCl 1M), compliquant les décantations et lavages successifs, et provoquant une perte de produit.
- Le meilleur solvant de recristallisation trouvé est le cyclohexane, mais le produit reste sensiblement soluble dans celui-ci à froid.

¹⁷⁶ Deeter, G. A.; Venkataraman, D.; Kampf, J. W.; Moore, J. S., *Macromolecules* **1994**, 27, 2647–2657.

¹⁷⁷ (a) Neumeyer, J. L.; Zhang, A.; Xiong, W.; Gu, X.-H.; Hilbert, J. E.; Knapp, B. I.; Negus, S. S.; Mello, N. K.; Bidlack, J. M., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5162–5170; (b) Sprengers, J. W.; Agerbeek, M. J.; Elsevier, C. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L., *Organometallics* **2004**, 23, 3117–3125; (c) Trécant, C.; Dlubala, A.; Ripoché, I.; Troin, Y., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4753–4755.

Finalement, la meilleure solution est la purification directe du milieu en fin de réaction par chromatographie sur gel de silice : le produit attendu est le seul à migrer, pour un rendement isolé satisfaisant de 76% (Schéma 3-27).¹⁷⁸

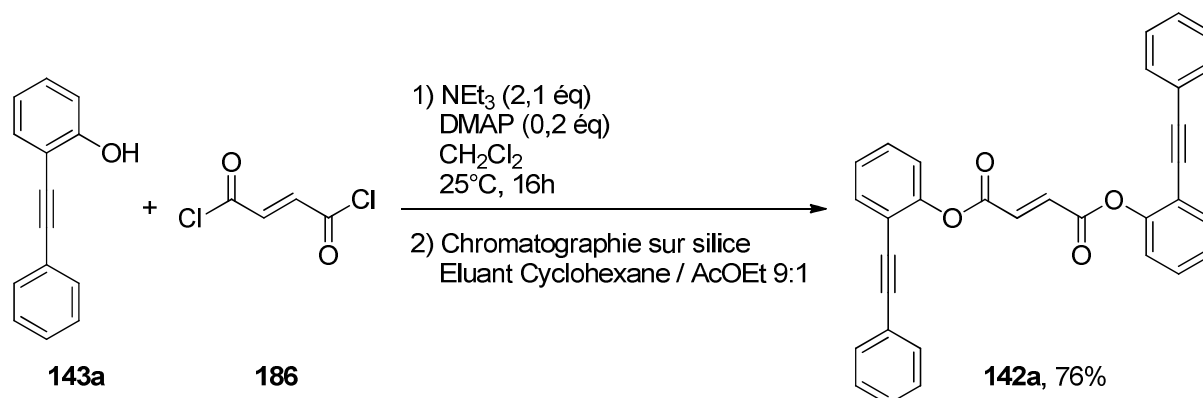


Schéma 3-27. Double estérification du phénol **143a** sur le chlorure de fumaroyle.

III.2.b. Premiers essais de cyclotrimérisation [2+2+2]

Avec ce premier ène-diyne diester en main, il a été possible de commencer l'étude de la réaction de cycloaddition [2+2+2] totalement intramoléculaire. Comme discuté précédemment, le réactif métallique que nous utilisons est le $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Etant donné que le produit de cette réaction est un complexe $\text{CpCo}(\eta^4\text{-1,3-cyclohexadiène})$ **188** (Schéma 3-29), il est nécessaire d'introduire ce « catalyseur » en quantité stœchiométrique. Après 4h de reflux dans le toluène, l'intermédiaire **188** subit un traitement décomplexant et oxydatif au chlorure de fer(III).¹⁷⁹ Après lavage à l'eau et purification sur silice, la dilactone **138a** est isolée avec un rendement encourageant de 25% sur deux étapes, incluant la formation de 3 nouvelles liaisons C-C et de 3 cycles (Schéma 3-28).

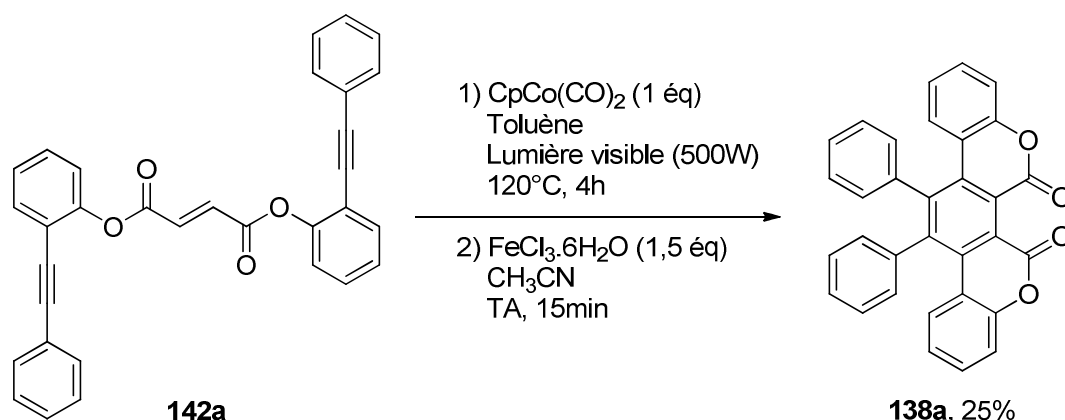


Schéma 3-28. Premier essai de cyclotrimérisation de l'ène-diyne diester **142a**.

¹⁷⁸ Les meilleurs rendements sont obtenus lors de réactions à grandes échelles (15-20 mmol).

¹⁷⁹ (a) Gandon, V.; Leboeuf, D.; Amslinger, S.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7114–7118; (b) Geny, A.; Leboeuf, D.; Rouquié, G.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Gandon, V.; Aubert, C., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5408–5425.

Par la suite, malgré les nombreux essais et les différentes conditions utilisées pour le traitement ou la purification du produit **138a**, le rendement de la réaction n'a été que très peu amélioré, atteignant 30% dans les meilleurs cas (purification directe sur silice du milieu réactionnel). Il s'est avéré que le produit se dégrade partiellement sur silice,¹⁸⁰ et aucune autre technique de purification ne s'est montrée efficace pour isoler le produit des nombreuses impuretés. Il est également à noter que le produit de départ n'est jamais retrouvé, et que les différents produits secondaires n'ont pas pu être caractérisés (présence uniquement de signaux RMN ¹H aromatiques difficiles à interpréter).

Par analogie à d'autres réactions de cyclotrimérisation d'ène-diynes catalysée au cobalt,^{157,159,179} nous avons également essayé d'isoler le complexe CpCo(η^4 -1,3-cyclohexadiène) **188**. Ce dernier est bien observé en fin de réaction, notamment grâce à une tache caractéristique rouge sur la plaque CCM du milieu réactionnel. Après une rapide chromatographie sur gel de silice, une huile rouge sang est obtenue. Cependant ce produit a semblé sensible à une exposition à l'air et à la silice, et il a été impossible de le caractériser¹⁸¹ ni de le conserver. Il a tout de même été converti en produit aromatisé **138a** par traitement au chlorure de fer(III), prouvant l'obtention intermédiaire du complexe **188** (Schéma 3-29).

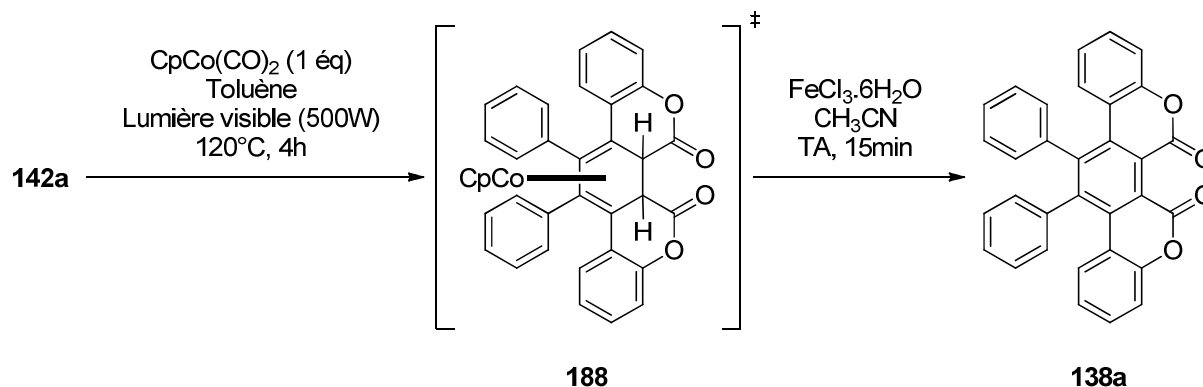


Schéma 3-29. Cyclotrimérisation [2+2+2] de **142a** *via* un complexe CpCo(η^4 -1,3-cyclohexadiène) **188**.

Le produit **138a** est une dilactone C_2 -symétrique qui a pu être cristallisée, et une analyse cristallographique par rayons X a été réalisée (voir Figure 3-1 et Annexe 1).

¹⁸⁰ Dégradation révélée par une CCM en 2D du produit pur : apparition de taches de produits de dégradation, un peu plus polaire que X. Ceux-ci n'ont pas pu être isolés ni caractérisés.

¹⁸¹ Les spectres RMN ¹H sont difficiles à réaliser et illisibles, probablement à cause de l'oxydation partielle à l'air du cobalt(I) en cobalt(II), espèce paramagnétique.

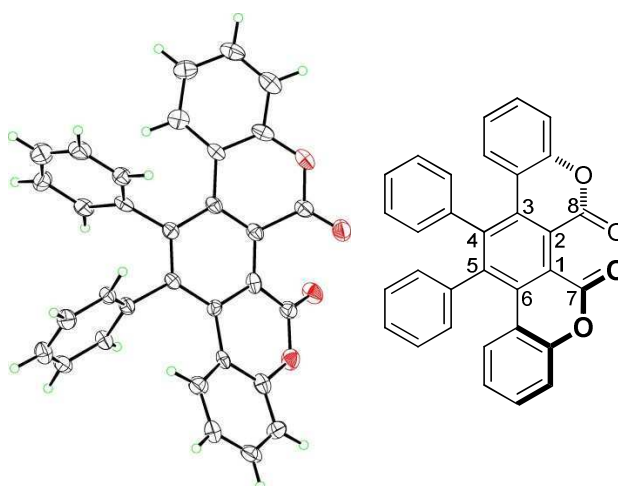


Figure 3-1. Structure cristallographique de la dilactone **138a** (à gauche) et sa représentation topologique (à droite).

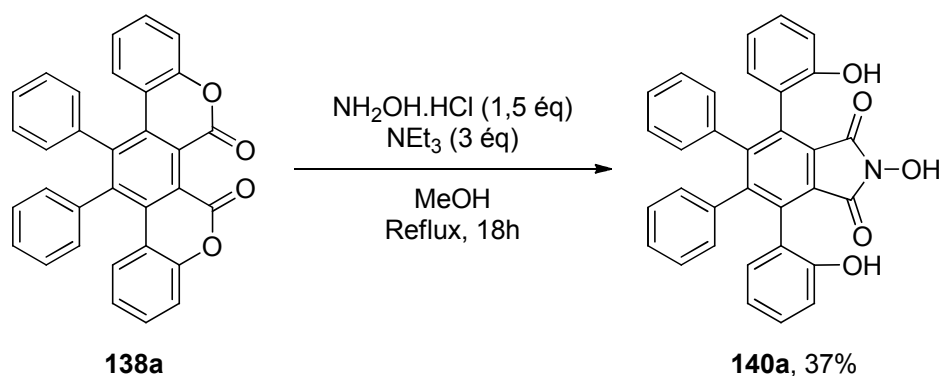
On peut ainsi remarquer plusieurs particularités structurales :

- Les deux groupements carbonyles pointent dans des directions opposées, en raison de répulsion de charge et répulsion stérique, avec une distance entre les deux oxygènes des carbonyles de 2,78 Å. Cela implique une conformation *trans* assez contrainte de l'ensemble de la molécule, avec notamment un angle de torsion C⁷-C¹-C²-C⁸ de 40°, c'est-à-dire entre les deux lactones en *ortho* l'une de l'autre.
- On note les angles de torsion suivants entre chaque substituant aryle et le noyau phtalique central : 17° et 19° en positions C³ et C⁶ (contraintes par les lactones), et 72° et 61° en positions C⁴ et C⁵ (rotation assez libre). Ces angles sont tous de même signe, ce qui montre que la molécule adopte une forme hélicoïdale.

En conclusion, la cyclotrimérisation [2+2+2] de l'ène-diyne diester **142a** peut être réalisée en présence de CpCo(CO)₂ en quantité stœchiométrique. Après décomplexation et aromatisation, cette réaction permet l'obtention de la dilactone **138a** avec un rendement maximum de 30%.

III.2.c. Fin de la voie de synthèse : vers un premier analogue du NHTPPI

A partir de la dilactone **138a**, nous avons réalisé l'addition nucléophile de l'hydroxylamine, pour l'obtention du motif *N*-hydroxyimide *via* l'ouverture des deux lactones. Les premiers résultats ont été satisfaisants puisque le composé **140a**, premier analogue du NHTPPI, a pu être directement obtenu avec un rendement de 37% (Schéma 3-30).

Schéma 3-30. Synthèse du premier analogue du NHTPPI à partir de la dilactone **138a**.

Ainsi le premier composé d'intérêt **140a** a été obtenu en 4 étapes à partir du 2-iodophénol **144** pour un rendement global de 8%. Face à ces résultats prometteurs, nous avons cherché à diversifier les substrats, avec pour objectif l'accès à de nombreux catalyseurs potentiels d'oxydation aérobie.

III.3. Diversification des substrats

Afin d'étudier extensivement la réaction clé de cyclotrimérisation [2+2+2] et d'accéder à des composés d'intérêt pour l'obtention d'analogues du NHTPPI, différents énediynes ont été préparés.

III.3.a. Variation de la fonction alcyne terminale

En premier lieu, le groupement terminal R de l'alcyne a été choisi comme degré de liberté (Schéma 3-31).

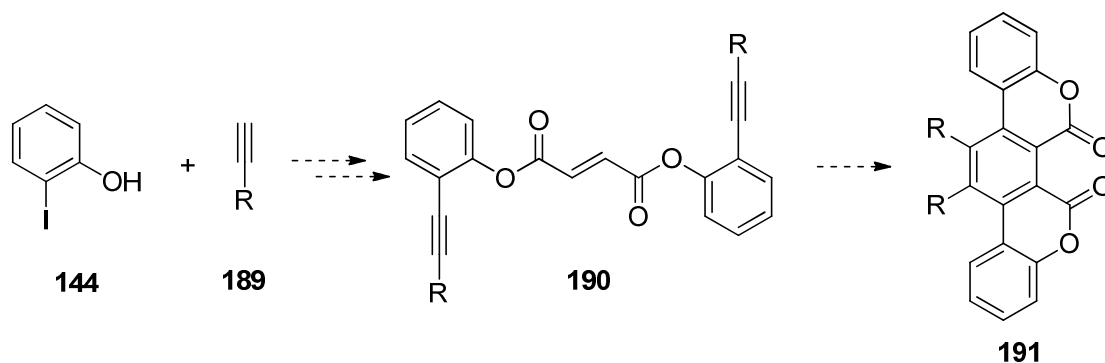


Schéma 3-31. Stratégie de diversification de la fonction alcyne terminale.

Dans le cadre de réactions de Sonogashira, un partenaire très utilisé est le (triméthylsilyl)acétylène **189a** car il réagit très bien et offre des possibilités de modifications ultérieures de la fonction silyle. Nous avons donc suivi notre voie de synthèse avec ce réactif

pour préparer l'ène-diyne diester **190a** avec un rendement de 75% sur 2 étapes (Schéma 3-32).

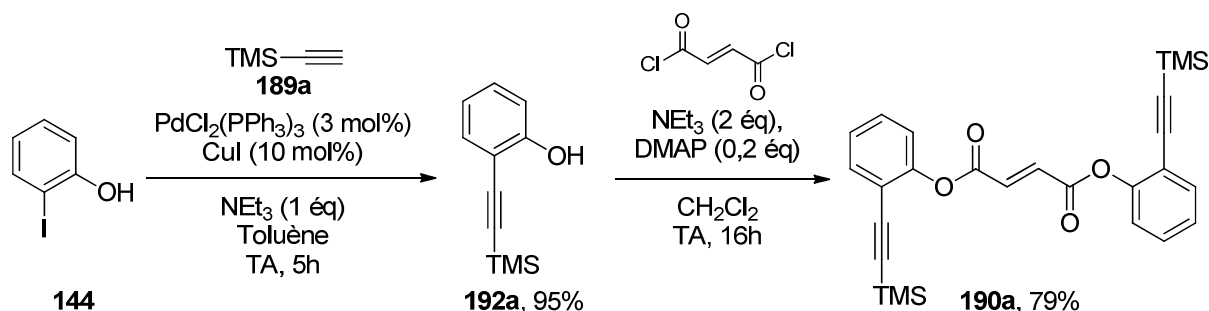


Schéma 3-32. Préparation de l'ène-diyne bis(triméthylsilyl)diester **190a**.

Ce dernier composé a été mis en réaction de bis-*ipso*-iododésilylation, décrite pour des dérivés de (triméthylsilyl)éthynylbenzène,¹⁸² afin d'obtenir le dérivé diiodé **190b**, qui pourrait avoir par la suite un grand intérêt dans notre projet en tant que réactif dans des couplages organométalliques (Schéma 3-33).

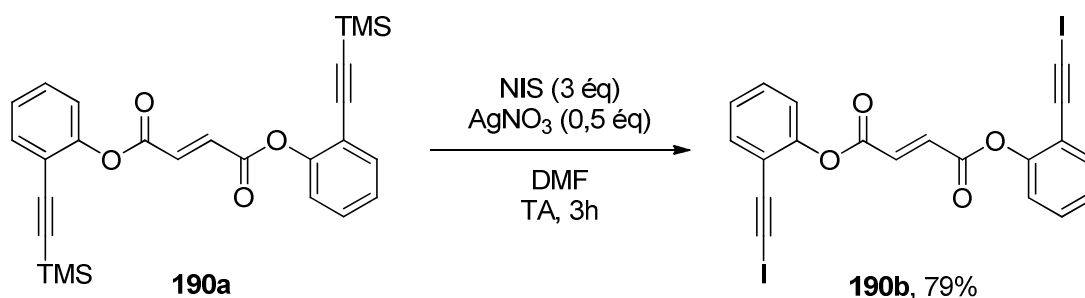


Schéma 3-33. Bis-*ipso*-iododésilylation de **190a**.

Les deux ène-diyne diesters **190a** et **190b** précédemment obtenus ont été soumis aux conditions de cyclotrimérisation [2+2+2] mais aucun produit attendu n'a été observé, de même qu'aucun des nombreux produits de dégradation n'a pu être isolé (Schéma 3-34).

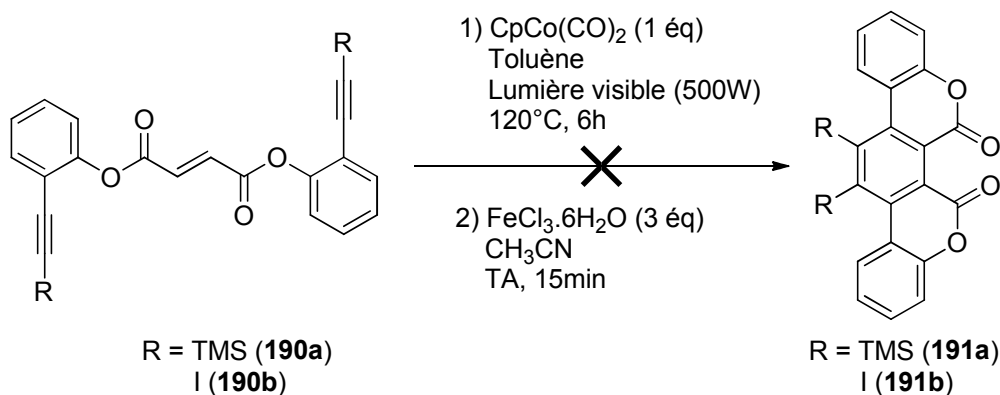


Schéma 3-34. Essais de cyclotrimérisation des ène-diyne **190a** et **190b**.

¹⁸² Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M., *Synlett* **1994**, 1994, 485–486.

Nous avons supposé que les groupements R utilisés ici étant stériquement assez encombrés, les dilactones attendues seraient par conséquent plus difficiles à former. De plus, il est également possible que le produit iodé se dégrade fortement à cause de la forte activation lumineuse nécessaire à la réaction. Nous avons donc souhaité continuer l'exploration des substrats avec des groupements terminaux plus petits.

Ainsi, nous avons cherché à enlever le groupement triméthylsilyl de manière à avoir des alcynes « vrais » ($R = H$). Parmi les nombreuses méthodes décrites pour l'*ipso*-protodésilylation d'alcynes silylés,¹⁸³ seule l'utilisation de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) a permis d'obtenir sur un essai le 2-éthynylphénol **192c** avec un faible rendement de 42% à partir de **192a** (Schéma 3-35).^{183e}

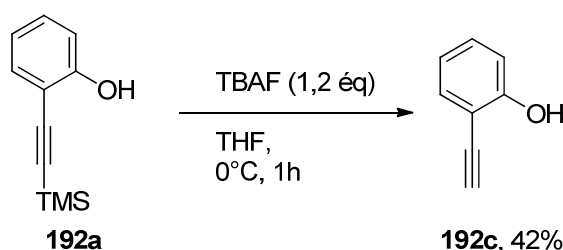


Schéma 3-35. *Ipso*-protodésilylation de **192a**.

Le 2-éthynylphénol **192c**, peu stable, a été directement engagé dans la suite des étapes (Schéma 3-36).

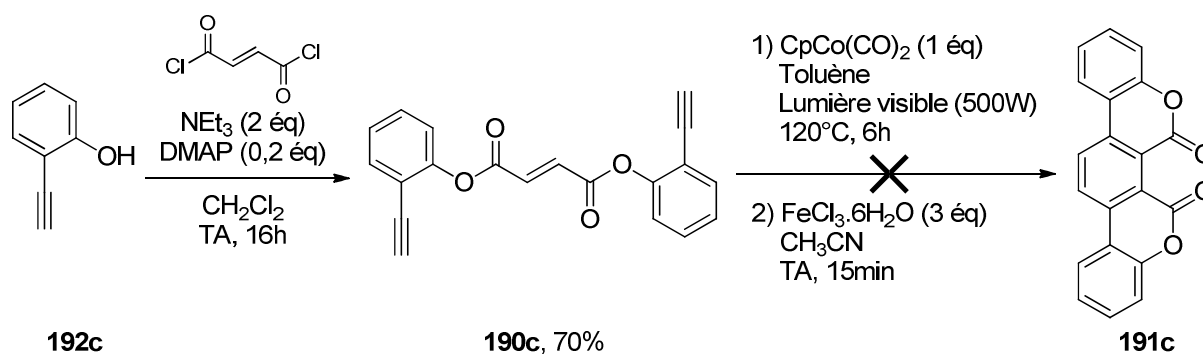


Schéma 3-36. Double estérification de **192c** puis tentative de cyclotrimérisation.

Bien que l'ène-diyne diester **190c** soit obtenu avec un bon rendement de 70%, sa mise en réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] en présence de cobalt n'a pas permis l'obtention du

¹⁸³ (a) Pirrung, M. C.; Fallon, L.; Zhu, J.; Lee, Y. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3638–3643; (b) Reed, M. A.; Chang, M. T.; Snieckus, V., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2297–2300; (c) Kabalka, G. W.; Zhou, L.-L.; Wang, L.; Pagni, R. M., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 857–867; (d) Fürstner, A.; Heilmann, E. K.; Davies, P. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4760–4763; (e) Pirali, T.; Gatti, S.; Di Brisco, R.; Tacchi, S.; Zaninetti, R.; Brunelli, E.; Massarotti, A.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Moro, L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A., *ChemMedChem* **2007**, *2*, 437–440.

produit pentacyclique **191c** attendu. Ainsi l'hypothèse précédemment formulée quant à l'influence de l'encombrement stérique sur la réaction de cycloaddition est infirmée.

Nous nous sommes ensuite tournés vers une substitution terminale de type alkyle, présentant un profil électronique différent mais d'un intérêt limité en vue de l'obtention d'analogues du NHPI, à cause de la présence positions CH₂ benzyliques oxydables. Ainsi l'hexyne **189d** a été pris comme partenaire pour la réaction de Sonogashira, permettant la préparation en deux étapes de l'ène-diyne (dibutyl)diester **190d** avec un rendement global de 35% (réactions non optimisées). Ce dernier a été mis à son tour en réaction de cyclotrimérisation (Schéma 3-37).

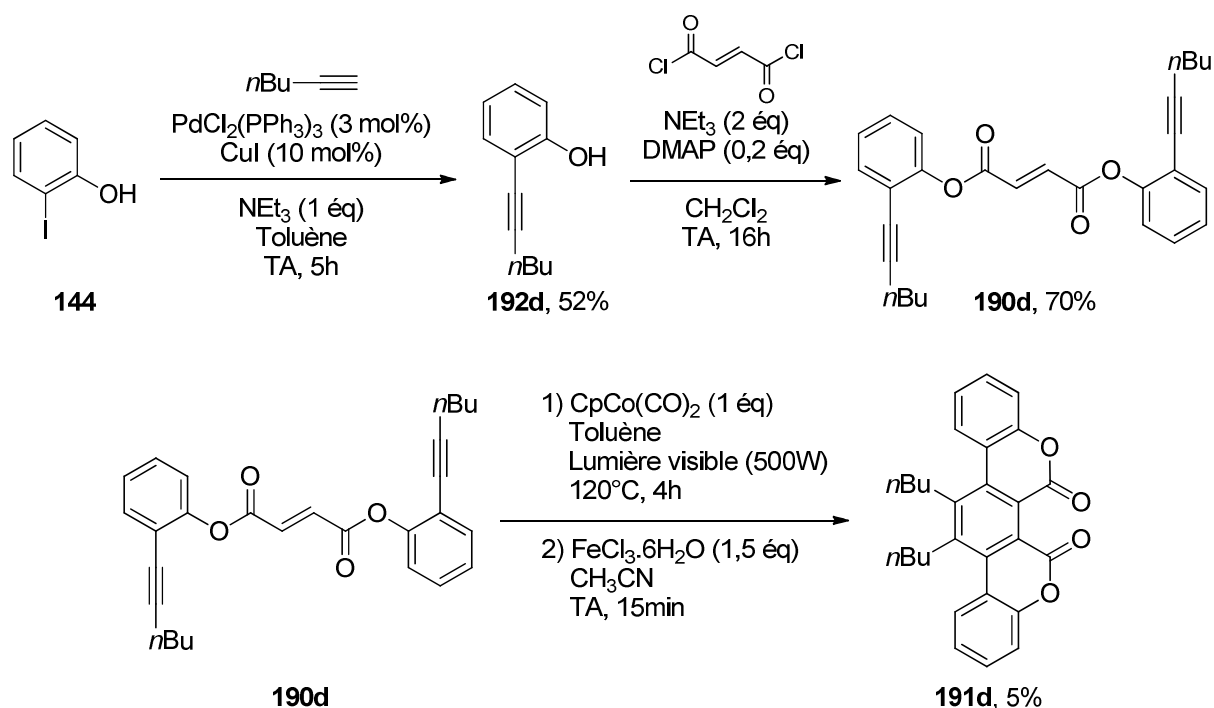


Schéma 3-37. Résultats de la suite d'étapes avec R = nBu.

Cette fois-ci, il a été possible d'observer et même d'isoler la dilactone **191d** attendue, mais le rendement de la cyclotrimérisation est très faible (5%), encore inférieur aux modestes résultats initiaux obtenus avec **138a** (30%, voir paragraphe III.2.b).

Face aux échecs ou aux très faibles rendements obtenus en réaction de cyclotrimérisation d'ène-diyne diesters modifiés sur la position terminale, nous avons décidé de nous orienter vers des variations structurales différentes.

III.3.b. Variation de la fonction pontante

Toujours dans l'optique d'étudier de manière approfondie la réaction clé de cyclotrimérisation intramoléculaire d'ène-diyne, et d'accéder à des composés analogues polyaromatiques du NHPI, nous avons souhaité nous intéresser à la fonction faisant la

jonction entre les substituants aryles en positions 3 et 6 du noyau phthalique central et les groupes fonctionnels précurseurs de *N*-hydroxyimide (Schéma 3-38). Dans les substrats déjà obtenus, il s'agit d'un ester, donnant lieu à une lactone à 6 chaînons. Une modification de cette partie de la molécule pourrait donner naissance à une réactivité différente en réaction de cyclotrimérisation. Nous avons choisi de garder un groupement carbonyle car nous avons vu précédemment qu'il était difficile de les obtenir par oxydation (Schéma 3-18).

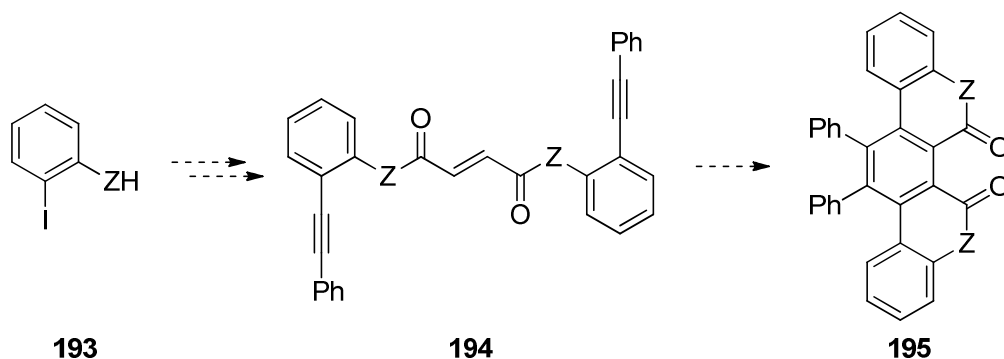
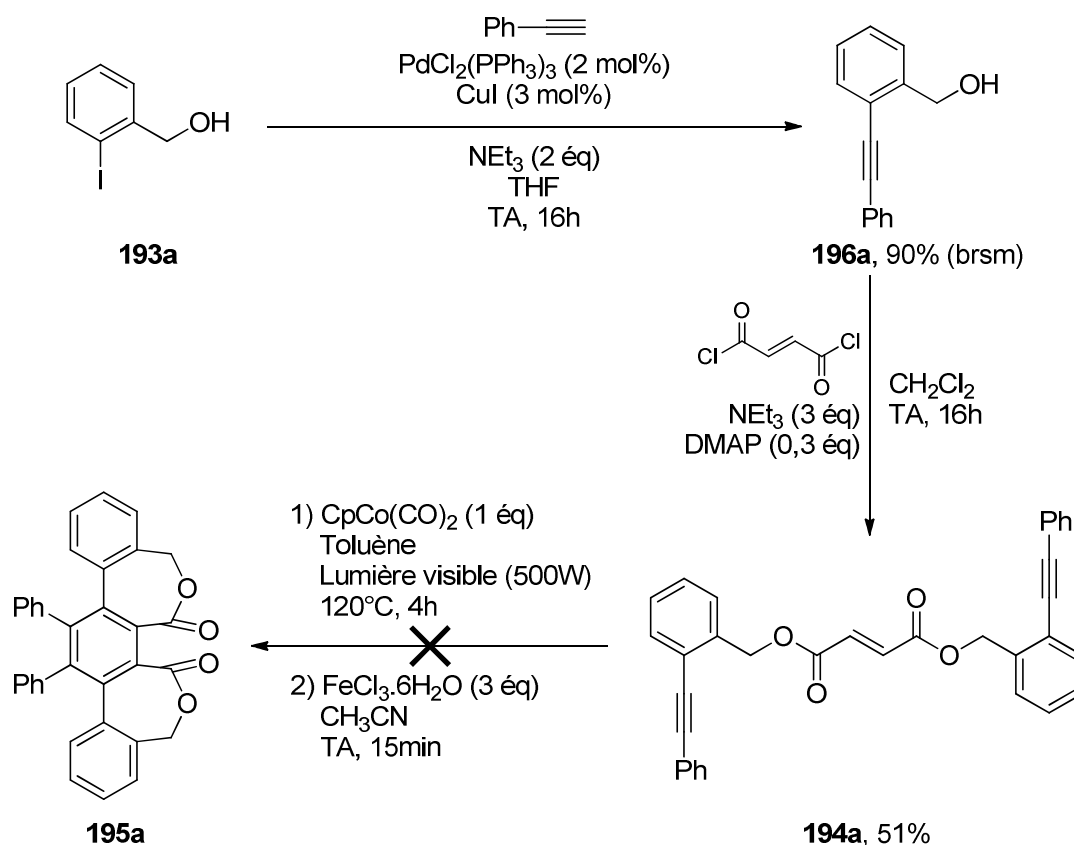


Schéma 3-38. Stratégie pour la diversification de la fonction pontante (notée Z).

Tout d'abord, nous avons souhaité conserver la fonction diester fumarique, mais en modifiant la taille des cycles lactones obtenus. Suite aux nombreux travaux de Bringmann sur les composés biaryles atropoisomériques, il est connu que les lactones à 6 et à 7 chaînons se comportent différemment l'une de l'autre.¹⁸⁴ Ainsi l'accès à une dilactone à 7 centres pourrait être intéressant. La synthèse démarre de l'alcool 2-iodobenzyle **193a** et suit la méthodologie précédemment définie (Schéma 3-39).

¹⁸⁴ (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M., *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 31–47; (b) Bringmann, G.; Tasler, S.; Pfeifer, R. M.; Breuning, M., *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 49–65; (c) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M., *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563–639.

Schéma 3-39. Préparation de l'ène-diyne **194a**, vers une dilactone à 2 fois 7 centres.

Ainsi, l'ène-diyne **194a** est obtenu à partir de l'alcool 2-iodobenzyle **193a** avec un rendement global non optimisé de 46%. Mais lorsque celui-ci est mis en réaction avec le CpCo(CO)_2 , nous n'observons pas de produit de cyclisation, et le produit de départ est majoritairement récupéré, ce qui nous apprend que la lactone à 7 chaînons est probablement plus difficile à former que la lactone à 6 chaînons dans des conditions identiques.

Ensuite, nous nous sommes intéressés au remplacement du pont lactone par un pont lactame, ce qui permettrait l'accès à des composés finaux substitués en 3 et en 6 du noyau phthalique par des *ortho*-anilines et non plus par des *ortho*-phénols.

Tout d'abord, la réaction de Sonogashira avec la 2-iodoaniline **193b** est effectuée dans les conditions de Mori, avec un très bon rendement. Il existe peu d'exemples dans la littérature de couplages peptidiques entre un dérivé fumarique et une aniline : ils sont réalisés avec le chlorure de fumaroyl **186** en présence de triéthylamine et/ou de DMAP.¹⁸⁵ Malgré de nombreux essais, il n'a pas été possible d'obtenir l'ène-diyne diamide **194b** souhaité, l'aniline

¹⁸⁵ (a) Parham, A. H.; Windisch, B.; Vögtle, F., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 1233–1238; (b) Gourianov, N.; Kluger, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10885–10892; (c) Nelissen, H. F. M.; Smith, D. K., *Chem. Commun.* **2007**, 3039–3041.

de départ étant toujours récupérée majoritairement, même à partir de la 2-iodoaniline **193b** (Schéma 3-40).

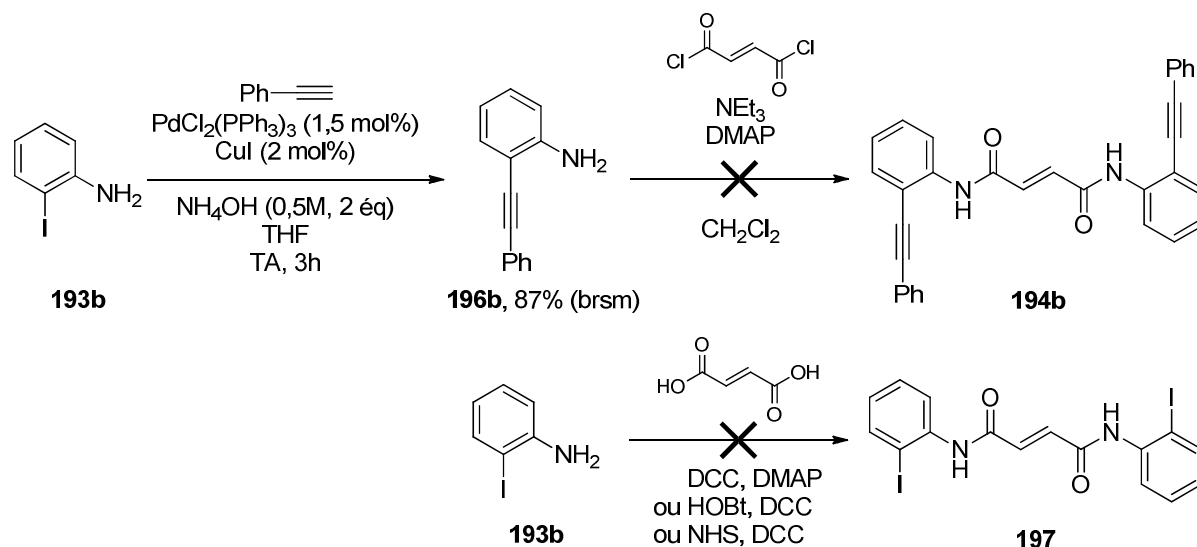


Schéma 3-40. Essais d'obtention de diamides fumariques.

Cette nouvelle tentative de modification structurale n'a pas été fructueuse et aucun nouveau substrat de cyclotrimérisation n'a été découvert. Cela confirme le fait que cette réaction clé est très particulière et n'offre que peu de degrés de liberté.

III.3.c. Variation de la stéréochimie de l'ène-diyne

D'un point de vue mécanistique, nous avons vu précédemment que dans le cas de la cyclotrimérisation catalysée au cobalt la voie des métallacycles (Schéma 3-6) est la plus communément acceptée. A partir d'un alcène et de deux alcynes, le premier couplage peut avoir lieu entre un alcyne et l'alcène ou entre les deux alcynes. Dans le cas de notre ène-diyne diester **142a**, les intermédiaires possibles seraient les suivants :

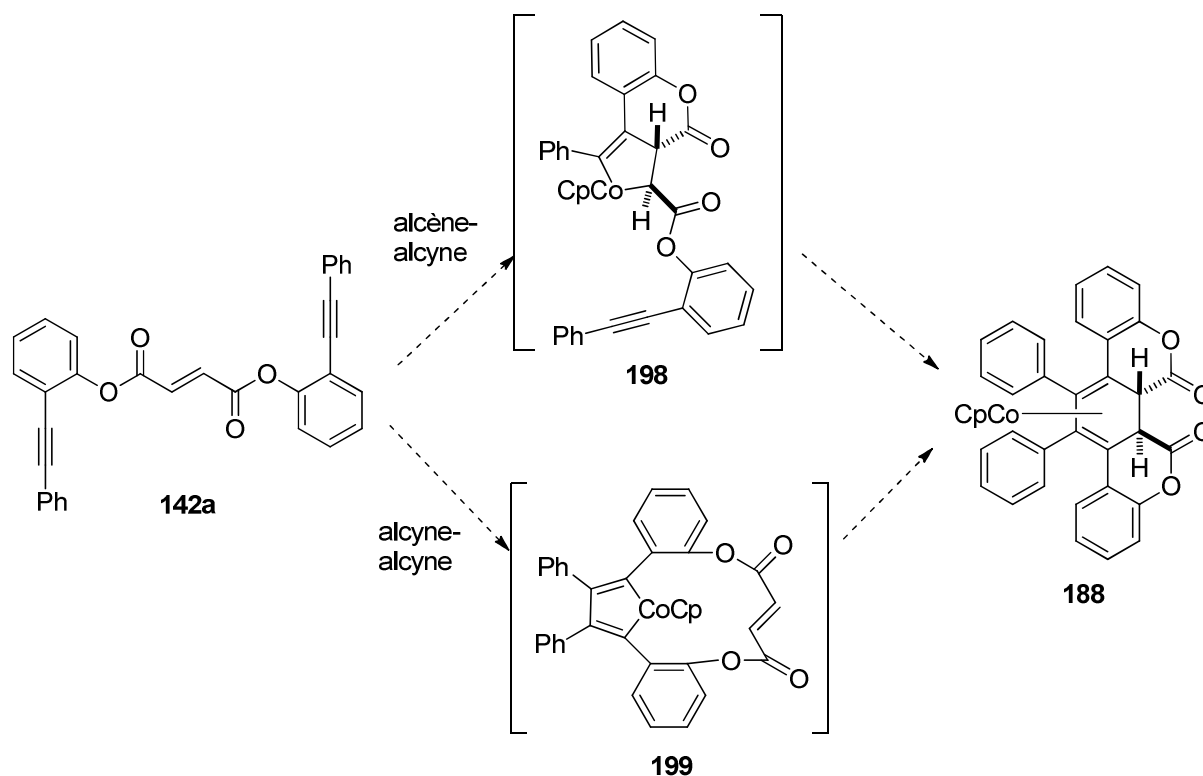


Schéma 3-41. Cobaltacycles intermédiaires possibles avec l'ène-diyne fumarique **142a**.

Dans le cas du couplage alcène-alcyne, l'intermédiaire serait le cobaltacyclopentène **198** avec un cycle lactone déjà formé. La dernière triple liaison ne pourra que s'insérer (pas de Diels-Alder) dans le métallacycle mais l'approche paraît possible d'un point de vue conformationnel. Dans le cas du couplage alcyne-alcyne, le cobaltacyclopentadiène **199** est incorporé dans un macrocycle. L'approche ultérieure de l'alcène peut être compliquée et demander une certaine torsion au système, surtout compte tenu de la répulsion électronique entre les deux carbonyles.

La stéréochimie de la double liaison peut donc avoir un rôle déterminant dans ces mécanismes supposés et favoriser ou défavoriser l'un ou l'autre intermédiaire (Schéma 3-42). Ainsi, l'ène-diyne diester maléique **200** pourrait donner le produit final avec un rendement différent. Il faut noter la configuration du complexe $\text{CpCo}(\eta^4\text{-1,3-cyclohexadiène})$ **203** qui serait formé : les deux carbonyles des lactones seraient en *cis* l'un de l'autre, ce qui pourrait poser problème, en vue de l'obtention de la dilactone **138a**, de conformation *trans* et très contrainte (Figure 3-1).

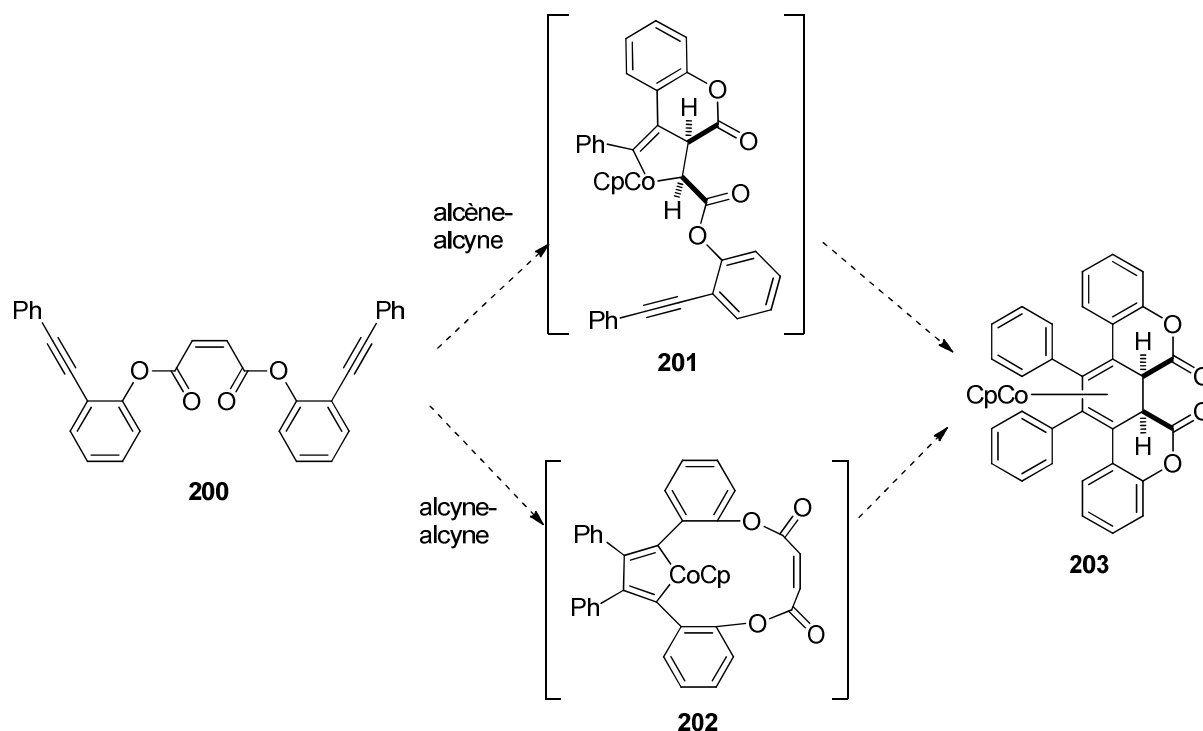


Schéma 3-42. Cobaltacycles intermédiaires possibles avec l'ène-diyne maléique **200**.

Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de ce précurseur de stéréochimie Z. L'obtention de diesters maléiques **200** est plus compliquée que pour les dérivés fumariques **142**, car le chlorure de maléoyl n'est pas une espèce stable et cyclise très rapidement en anhydride maléique **204**. Il existe ponctuellement quelques publications ou brevets rapportant des esters maléiques formés à partir d'alcools secondaires¹⁸⁶ ou aromatiques.¹⁸⁷ Cependant nous n'avons pas réussi à obtenir les produits voulus dans les conditions proposées (utilisation de DMAP et d'une base, d'APTS, ou de P₂O₅ et d'acide borique) ou dans des conditions classiques d'estérification (DCC + DMAP) (Schéma 3-43).

¹⁸⁶ (a) Wang, F. A.; Zhu, J.; Song, J.; Zhai, S.; Wang, L., *Molecules* **2001**, 6, 528–532; (b) Longbottom, D. A.; Morrison, A. J.; Dixon, D. J.; Ley, S. V., *Tetrahedron* **2003**, 59, 6955–6966.

¹⁸⁷ (a) Kita, Y.; Nakagawa, K., JP Patent 1990000071122 **1991**; (b) Khazaei, A.; Mallakpour, S.; Zolfigol, M. A.; Ghorbani-Vaghei, R.; Kolvari, E., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 1715–1721.

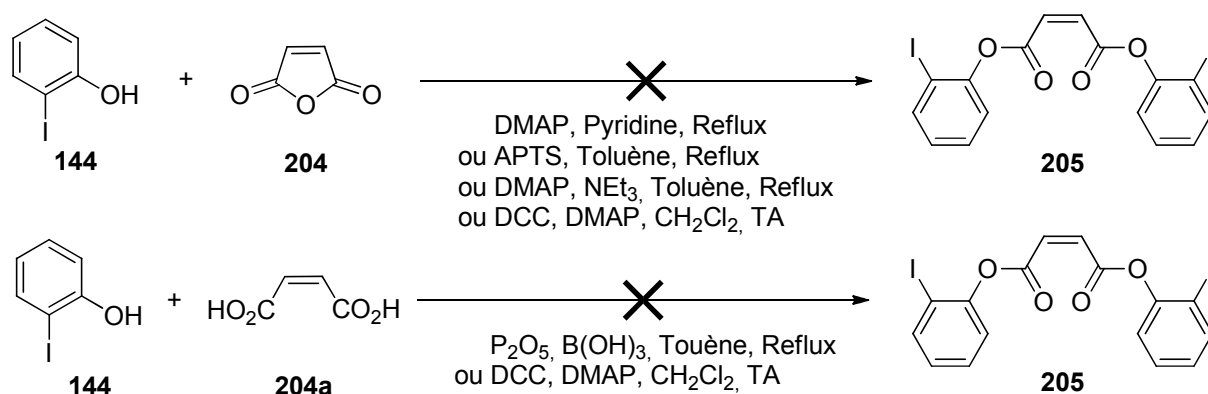
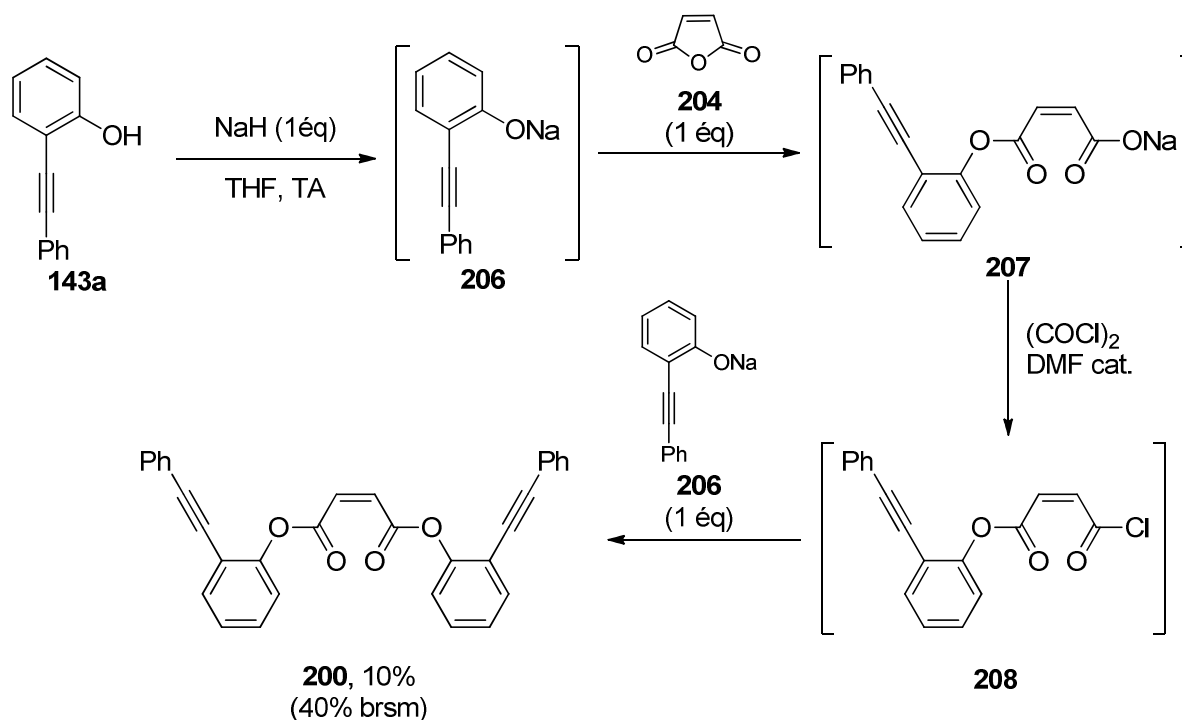


Schéma 3-43. Essais de double estérification sur l'acide ou l'anhydride maléique.

La double estérification s'avérant infructueuse, nous avons cherché à obtenir le produit souhaité en deux estérifications successives, avec, si besoin, des conditions différentes. Puisque les agents de couplage (DCC, DMAP) n'ont pas semblé activer les carbonyles, nous avons pensé augmenter la nucléophilie du partenaire en générant l'anion phénate **206** grâce à une base forte, qui est ensuite additionné sur l'anhydride maléique **204**. Une fois la première estérification réalisée, la seconde fonction carboxylique est convertie en chlorure d'acyle, pour subir la deuxième estérification. Le produit désiré **200** est finalement obtenu à partir du phénol **143a** selon cette suite d'étapes *one-pot*, avec un rendement assez faible de 10% (seulement 25% de conversion du phénol de départ), mais suffisant pour tester l'étape suivante (Schéma 3-44).

Schéma 3-44. Double estérification successive *one-pot* du phénol **143a** sur l'anhydride maléique.

Avec ce diester maléique **200** en main, nous avons pu tenter la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2], suivie de la décomplexation / aromatisation grâce au chlorure de fer(III) (Schéma 3-45). Malheureusement les produits de dégradation sont encore une fois nombreux et la dilactone **138a** n'est isolée qu'avec un très faible rendement de 4% lors du meilleur essai, contre 30% à partir du dérivé fumarique **142a**.

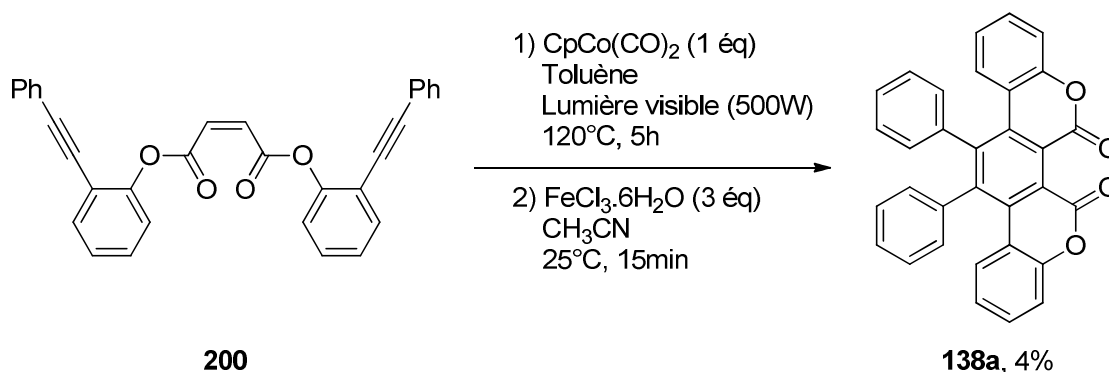


Schéma 3-45. Cyclotrimérisation de l'ène-diyne diester maléique **200**.

Nous en concluons que la stéréochimie de la double liaison a une influence sur la cyclotrimérisation et que le dérivé fumarique **142a** est plus favorable que le dérivé maléique **200** pour la formation de la dilactone **138a**.

III.3.d. Variation de la substitution aromatique

Malgré les différentes variations apportées à la structure de l'ène-diyne diester, seul le composé initial **142a** réagit significativement en cyclotrimérisation [2+2+2], même si le rendement reste faible. Pour l'accès à divers analogues du NHTPPI autres que **140a**, il nous fallait donc apporter de la variété, tout en restant proche de la structure de l'ène-diyne initial **142a** pour être réactif en cyclotrimérisation. Nous nous sommes donc logiquement orientés vers la substitution des noyaux aromatiques présents. De plus, l'apport de substituants électrodonneurs ou électroattracteurs pourrait influencer sur la réaction de cycloaddition, ce qui nous donnerait des éléments supplémentaires de compréhension de cette dernière.

D'un point de vue synthétique, il faut donc introduire ces noyaux aromatiques modifiés dès la première étape de couplage de Sonogashira, *a priori* à partir de 2-halophénols substitués ou de divers arylacétylènes.

Nous n'avons porté que peu d'efforts à l'utilisation de 2-halophénols substitués, le seul essai ayant été réalisé avec le 1-bromonapht-2-ol **209** mais malgré l'utilisation des

conditions décrites par Mori, nous n'avons pas été capables de réaliser le couplage de Sonogashira avec le phénylacétylène (Schéma 3-46).¹⁸⁸

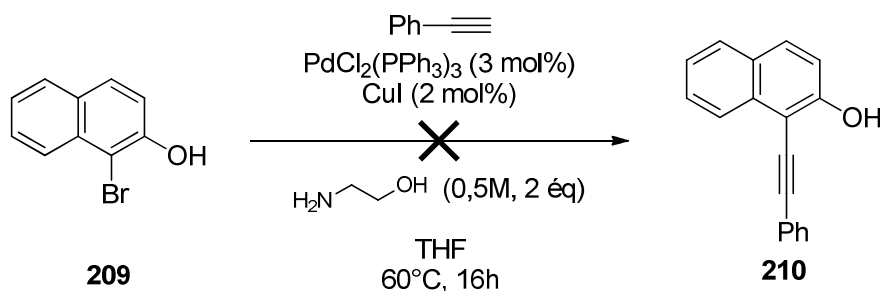


Schéma 3-46. Essais de couplage de Sonogashira avec le 2-bromonapht-1-ol **209**.

Nous avons alors réfléchi à l'obtention de phénols intermédiaires qui seraient substitués sur l'autre noyau aromatique. D'un point de vue des réactifs, peu d'arylacétylènes **145** sont disponibles commercialement, à l'inverse des iodures d'aryles, ou plus largement des halogénures d'aryles **209**. Plusieurs stratégies sont alors possibles (Schéma 3-47) :

- La première consiste en un couplage de Sonogashira inversé par rapport à la stratégie initiale, il aurait lieu entre l'halogénure d'aryle choisi et le 2-éthynylphénol **192c**.
- La seconde stratégie peut convenir aux arylacétylènes **145** disponibles, ou bien il faudra les préparer un par un à partir des halogénures d'aryles **209**.

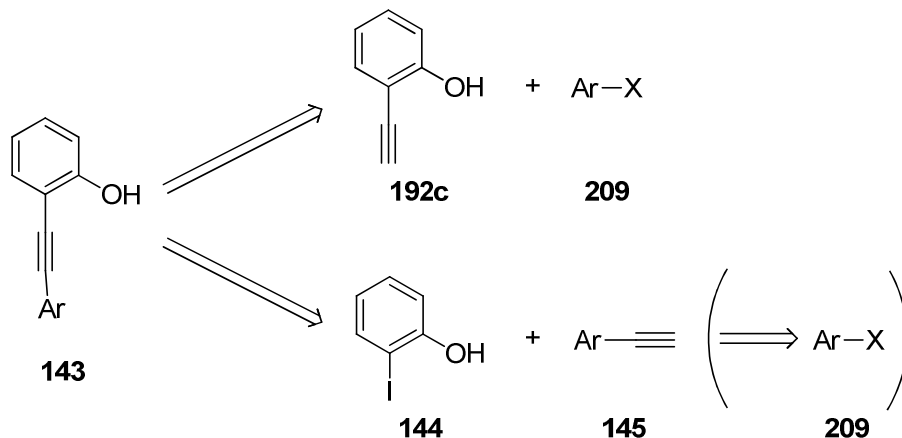


Schéma 3-47. Stratégies possibles pour l'accès aux phénols **143**.

Pour des raisons de convergence de la voie de synthèse, nous nous sommes intéressés à la préparation du 2-éthynylphénol **192c** et à sa réactivité en réaction de Sonogashira.

Précédemment (Schéma 3-35), nous avons réussi à obtenir le phénol **192c** par *ipso*-protodésilylation du phénol **192a** sur une réaction, avec un rendement de 42%, mais ce résultat s'est avéré difficilement reproductible. Cela provient du fait que ce produit est très

¹⁸⁸ A l'issue de ces réactions, on récupère du diyne d'homocouplage, le produit de départ, et du naphth-2-ol, produit de départ réduit. Un essai plus classique avec la triéthylamine comme base a donné le même résultat.

volatile et donc difficile à isoler et à manipuler.¹⁸⁹ De plus, toutes les publications faisant état de ce composé le décrivent comme un intermédiaire classique pour la formation de benzofuranes, catalysée par différents métaux.¹⁹⁰ Cette réaction d'hétéroannulation d'*ortho*-iodophénols avec des alcynes vrais est une voie de choix pour l'obtention de divers benzofuranes **210** substitués en position 2, les conditions utilisées étant analogues à celles d'un couplage classique de Sonogashira (Schéma 3-48).¹⁹¹

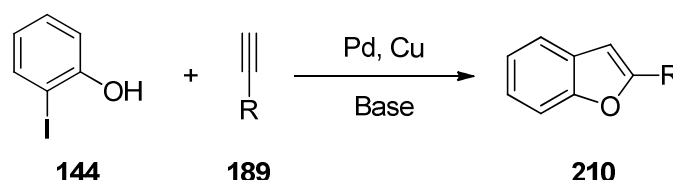


Schéma 3-48. Obtention de benzofuranes à partir du 2-iodophénol et d'alcynes vrais.

Afin de conserver la stratégie choisie, tout en évitant la volatilité du composé **192c** et sa probable réactivité en cyclisation vers des benzofuranes, nous avons choisi de mettre en place une protection de la fonction hydroxyle. La nouvelle stratégie envisagée est la suivante (Schéma 3-49) : le 2-iodophénol **144** est tout d'abord protégé avec le groupement choisi, puis on procède au couplage de Sonogashira avec le (triméthylsilyl)acétylène **189a** qui, après *ipso*-protodésilylation, donne le 2-éthynylphénol protégé **213**, qui ne peut donc plus former de benzofurane. Le second couplage a ensuite lieu avec l'halogénure d'aryle **209** choisi, avant de réaliser la déprotection de la fonction phénol.

¹⁸⁹ Nair, R. N.; Lee, P. J.; Rheingold, A. L.; Grotjahn, D. B., *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7992–7995.

¹⁹⁰ (a) Alberola, A.; Calvo, B.; Ortega, A. G.; Pedrosa, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3075–3080; (b) Kassam, K.; Venneri, P. C.; Warkentin, J., *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 1256–1263; (c) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15022–15023.

¹⁹¹ (a) Villemin, D.; Goussu, D., *Heterocycles* **1989**, 29, 1255; (b) Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; Dasgupta, S. K., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 41; (c) Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; De, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2815–2820; (d) Jaseer, E. A.; Prasad, D. J. C.; Sekar, G., *Tetrahedron* **2010**, 66, 2077–2082.

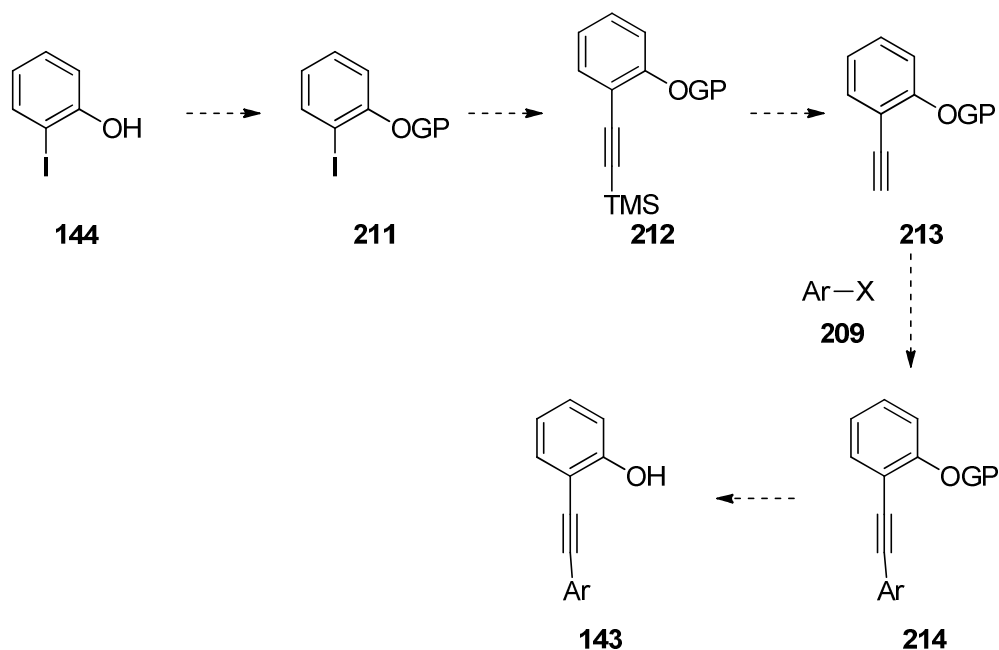


Schéma 3-49. Stratégie pour l'obtention des phénols **143** *via* protection de la fonction hydroxyle.

Parmi les nombreux groupements protecteurs possibles, notre premier choix a été le groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc). Nous avons essayé d'appliquer notre stratégie (Schéma 3-50) : le 2-iodophénol **144** a été quantitativement protégé en **211a**, avant de subir le premier couplage de Sonogashira avec le (triméthylsilyl)acétylène, puis la protodésilylation, pour l'obtention de l'alcyne vrai **213a** avec un rendement de 81% à partir du 2-iodophénol. Les couplages de Sonogashira avec les iodures d'aryles substitués choisis ont lieu également de manière idéale, mais des difficultés sont rencontrées lors de l'étape de déprotection.

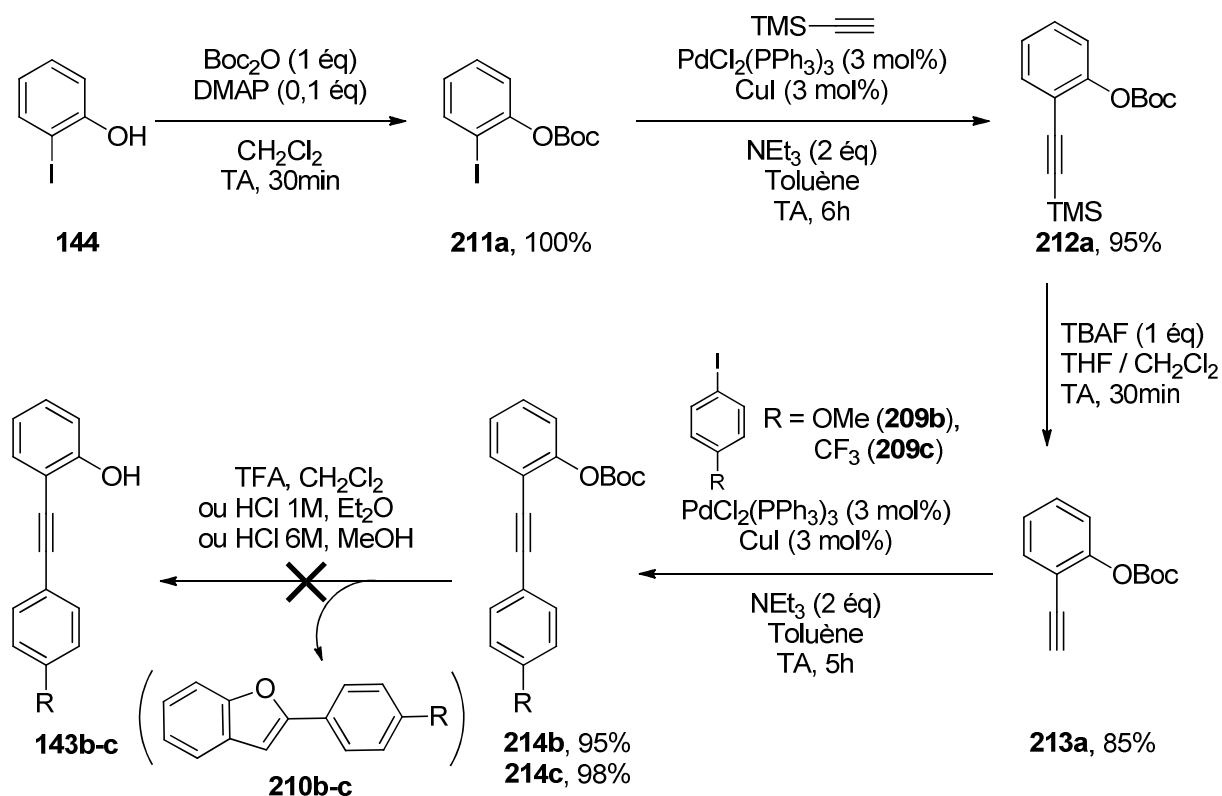


Schéma 3-50. Application de la stratégie avec le groupement Boc.

Lors des tentatives de déprotection des composés **214b** et **214c**, les phénols attendus n'ont jamais été isolés en quantités significatives. Soit le composé protégé n'était pas modifié (quantités stœchiométriques de TFA ou HCl 1 à 3M), soit il était converti directement en benzofurane **210b** ou **210c** lorsque les conditions étaient trop acides (TFA en co-solvant ou HCl 6M).

Nous nous sommes alors orientés vers un second groupement protecteur : la fonction méthoxyméthyl (MOM). Pour la réaction de protection du 2-iodophénol **144**, nous n'avons pas souhaité utiliser le chlorure de méthoxyméthyle, à la toxicité très élevée. Ainsi nous avons appliqué une procédure décrite à partir du diméthoxyméthane, en présence d'une quantité catalytique d'APTS.¹⁹² La réaction a lieu à reflux du dichlorométhane avec un appareil de Soxhlet rempli de tamis moléculaire 4 Å afin de piéger le méthanol formé. Le phénol protégé **211b** est obtenu avec un rendement de 88% et les étapes suivantes permettent d'accéder facilement au composé protégé **214d** avec un rendement de 78% à partir du 2-iodophénol (Schéma 3-51). Cette fois-ci, la déprotection du groupement MOM est effectuée avec un

¹⁹² Ronald, R. C.; Winkle, M. R., *Tetrahedron* **1983**, 39, 2031–2042.

rendement correct de 77%, selon une procédure tirée de la littérature utilisant un mélange THF / isopropanol 1:1 comme solvant.¹⁹³

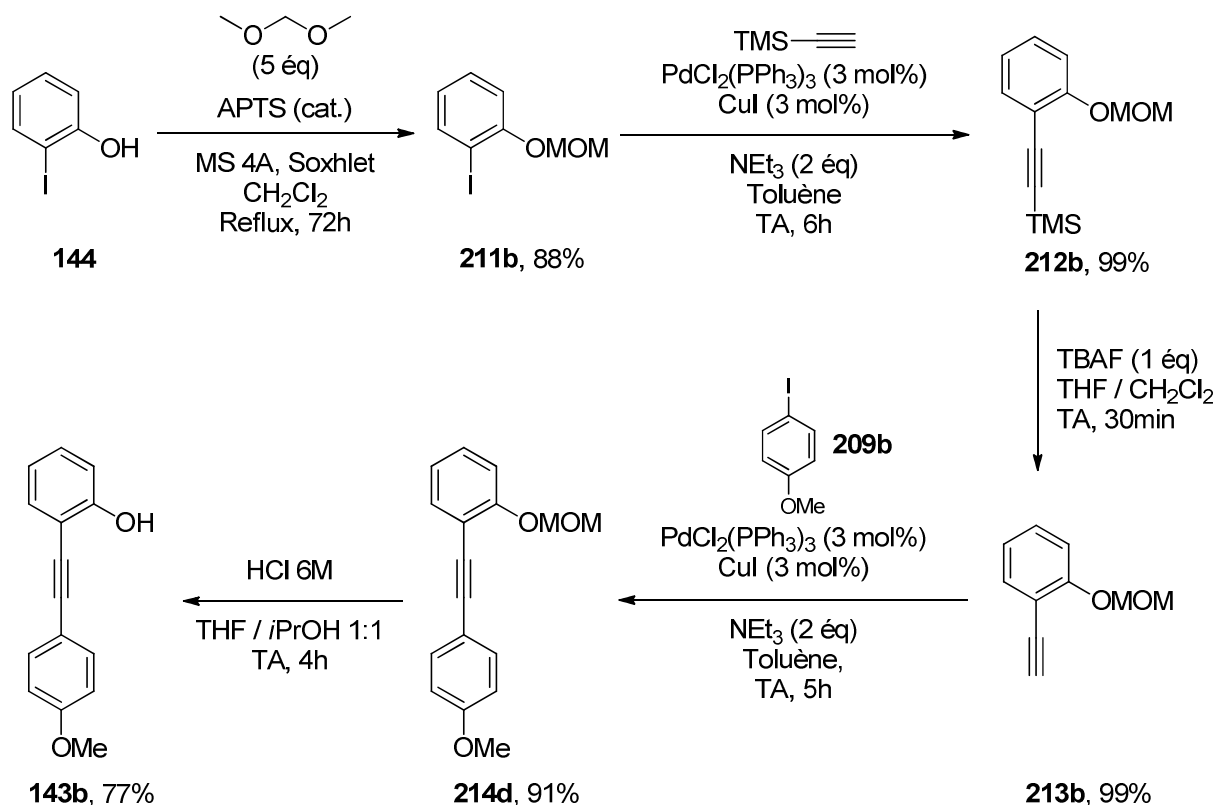


Schéma 3-51. Application de la stratégie avec le groupement MOM.

Nous avons donc préparé d'autres phénols par cette technique, en utilisant deux bromures d'aryles lors du couplage de Sonogashira avec l'alcyne **213b** (Schéma 3-52). On introduit par cette occasion des groupements électroattracteurs, avec des rendements globaux modérés.

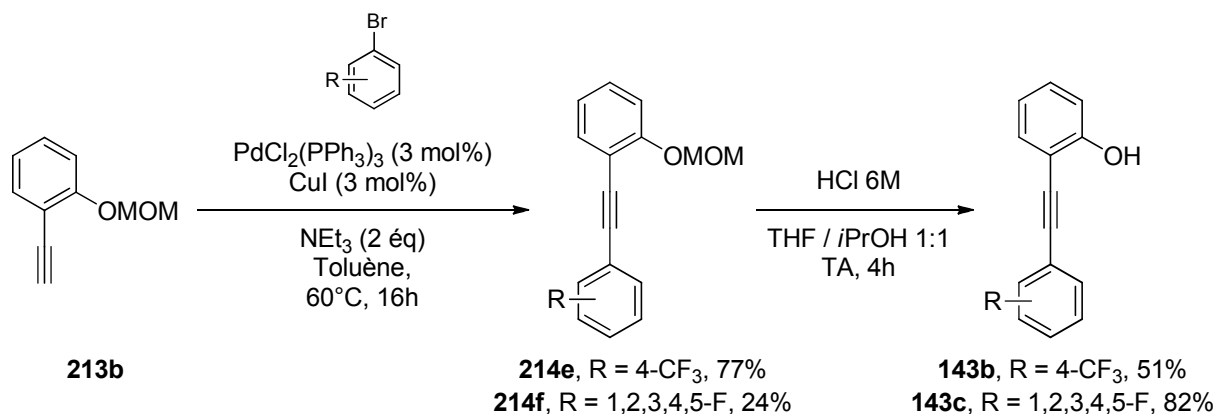


Schéma 3-52. Synthèse de phénols substitués par des groupements électroattracteurs.

¹⁹³ Ces composés sont ensuite cyclisés en benzofuranes en présence de PtCl₂ : Fürstner, A.; Davies, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15024–15025.

Nous avons pu continuer la voie de synthèse à partir de ces nouveaux phénols, avec des réactions de cyclotrimérisation enfin concluantes, puis vers de nouveaux analogues du NHTPPI (Schéma 3-53).

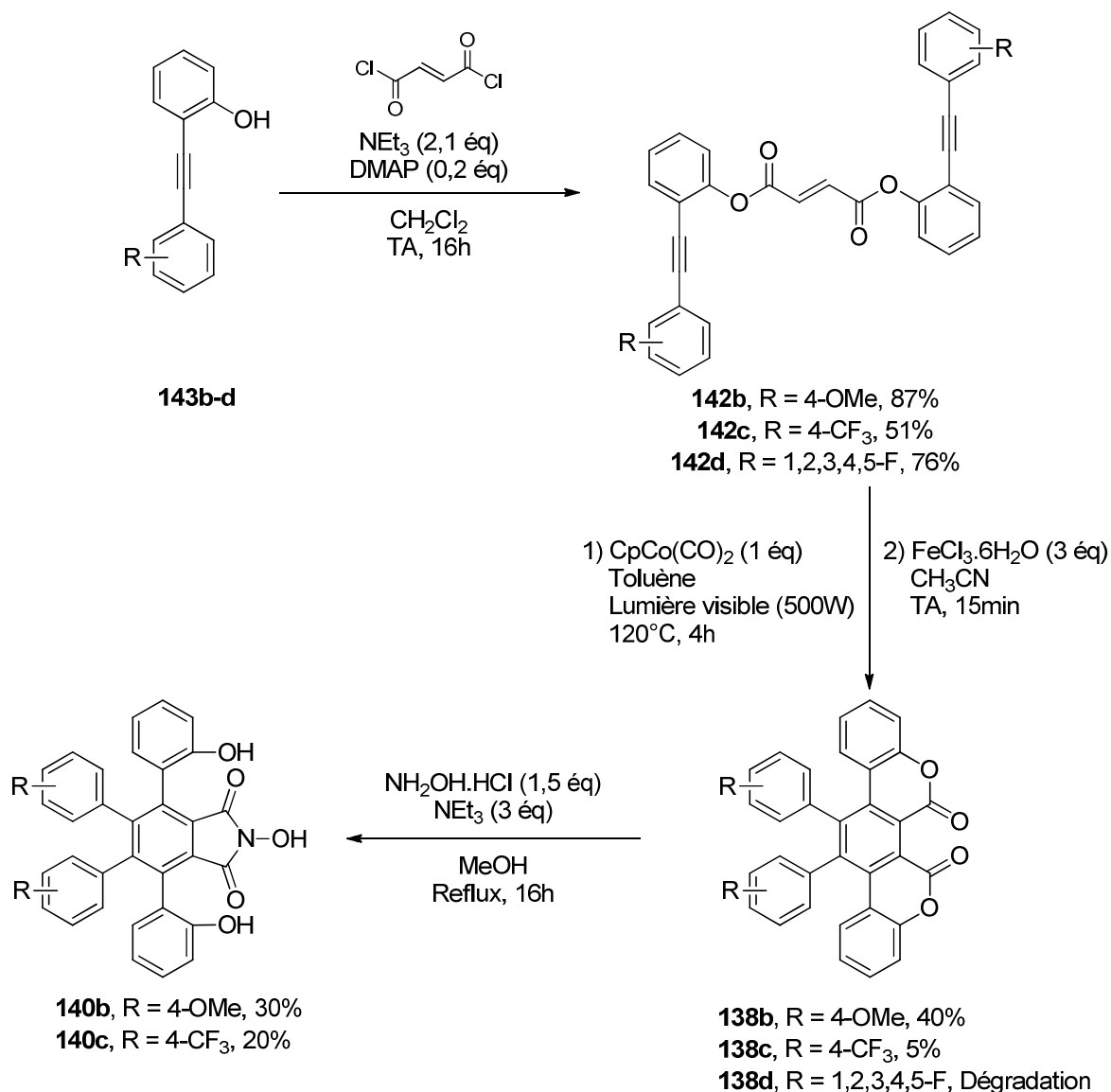


Schéma 3-53. Fin de la voie de synthèse à partir des phénols substitués.

Les ène-diyne diesters **142b-d** présentent des réactivités intéressantes en cyclotrimérisation [2+2+2] : la dilactone enrichie **138b** est obtenue avec un rendement de 40%, soit un résultat meilleur que le substrat « nu » **138a** (30%), tandis que le diester appauvri **142c** donne un rendement de seulement 5%. Quant au composé **142d** portant le groupement pentafluorophényle, il donne lieu à de très nombreux produits parmi lesquels il a été impossible d'identifier la possible dilactone. Les deux dilactones obtenues sont enfin converties en *N*-hydroxyphthalimides avec des rendements moyens (non optimisés).

Il semble donc que l'efficacité de la réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] d'ène-diyne diester dépende notamment de la nature électronique du noyau aromatique terminal, la présence de groupements électrodonneurs donnant le meilleur rendement. Cette tendance est à confirmer à travers la mise en réaction d'autres substrats diversement substitués.

IV. Conclusion

En résumé, nous avons réussi à mettre en place une voie de synthèse en 4 à 8 étapes pour l'obtention de *N*-hydroxytétraarylphthalimides, *via* une réaction clé de cyclotrimérisation [2+2+2]. Cette dernière ne peut être effectuée significativement qu'à partir d'ène-diyne diesters fumariques comportant 4 noyaux aromatiques, de structure **142**. De plus, elle nécessite l'utilisation de quantité stœchiométrique de $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, un triyne diester n'ayant pas pu être obtenu. Malgré ces nombreuses limitations, des dilactones **138** conformationnellement contraintes, jamais décrites dans la littérature, ont pu être obtenues, avec des rendements faibles mais probablement dépendants de la nature électronique des substrats.

Ces molécules sont transformées en une étape en *N*-hydroxytétraarylphthalimides **140**, potentiels catalyseurs d'oxydation aérobie. De plus, ces derniers présentent deux axes d'atropoisomérisation, synonymes de chiralité. Une étude approfondie de ces espèces et de leurs précurseurs peut nous permettre d'accéder à de nombreux composés chiraux à l'activité potentielle en catalyse asymétrique.

Chapitre 4.
Etude de tétraarylphtalimides
atropoisomériques : vers de nouveaux
catalyseurs chiraux

I. Introduction

Comme nous l'avons déjà évoqué, une partie des recherches effectuées au sein de notre laboratoire est consacrée à l'accès à des analogues polyaromatiques du NHPI présentant une chiralité, à travers deux axes d'atropoisomérisation et une symétrie C_2 . Leur structure générale est rappelée ici :

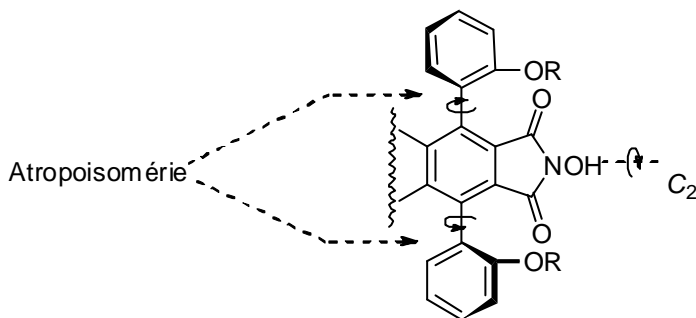


Figure 4-1. Structure générale des analogues chiraux du NHPI.

Ainsi, il est possible de différencier les configurations suivantes (Figure 4-2) :

- Les composés (a*R*,a*R*) et (a*S*,a*S*) sont les énantiomères *trans*.
- Le composé (a*S*,a*R*), d'isomérisation *cis*, est *méso* suite à la présence d'un plan de symétrie.

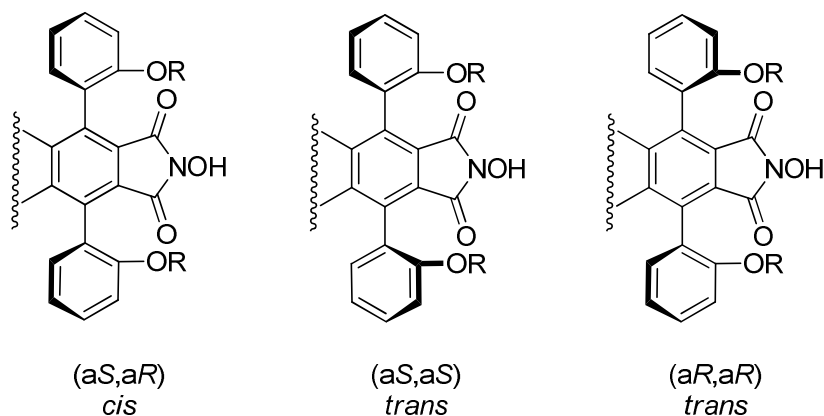


Figure 4-2. Configurations absolues des analogues chiraux du NHPI.

L'isomère *cis* étant achiral, les travaux sont donc orientés vers l'obtention des isomères *trans*.

Divers substrats ont été testés pour leur activité en catalyse asymétrique d'oxydation aérobie, et certains ont montré des résultats très prometteurs (voir Chapitre 1, partie IV.4.b).¹⁰⁰ Cependant, la synthèse de ces molécules n'est pas triviale et de nombreux travaux ont été réalisés pour permettre leur accès avec une bonne pureté optique.

I.1. Phtalimides chiraux en série naphthalénique

Lors des premières études sur ces composés en série naphthalénique, notre groupe a observé un phénomène inattendu d'isomérisation des dianisoles atropodiastéréoisomères *cis*-**215** et *trans*-**215** à l'état solide (Schéma 4-1).¹⁹⁴

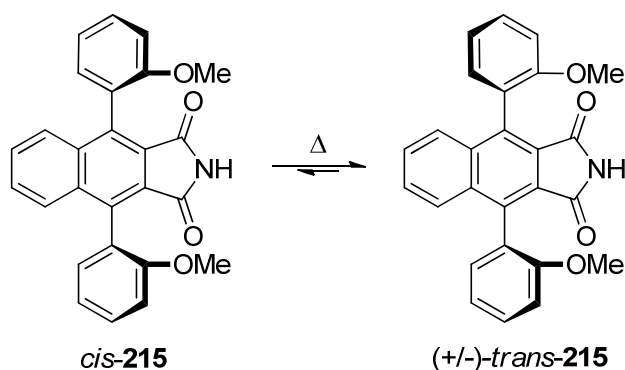
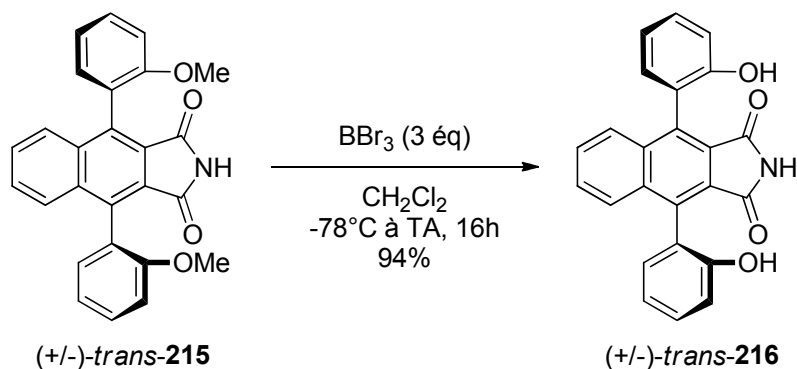


Schéma 4-1. Isomérisation des dianisoles *cis*-**215** et *trans*-**215** à l'état solide.

Ces composés présentent une bonne stabilité conformationnelle à température ambiante, tant à l'état solide qu'en solution. Lorsqu'une solution dans le toluène contenant un mélange de *cis*-**215** et *trans*-**215**, quelle qu'en soit la proportion initiale, est portée à reflux suffisamment longtemps (quelques heures), un équilibre thermodynamique est atteint suivant un rapport *cis/trans* 45:55. Or cet équilibre est complètement différent à l'état solide : lorsqu'un échantillon cristallin est chauffé à 180°C pendant 48h (les composés ont des points de fusion > 250°C), on obtient alors un rapport *cis/trans* 1:99, quel que soit le ratio de départ. Ces transformations polymorphiques sont régies par la stabilité relative des formes cristallines et non plus par celle des espèces moléculaires.

Cette méthode d'isomérisation à l'état solide a été utilisée à grande échelle afin d'accéder efficacement au précurseur *trans*-**215** racémique. L'étape de déméthylation effectuée à basse température n'a pas d'influence sur la stéréochimie et le diphenol **216** est obtenu avec le même rapport diastéréoisomérique *cis/trans* 1:99 (Schéma 4-2).⁸⁸

¹⁹⁴ Einhorn, C.; Durif, A.; Averbuch, M.-T.; Einhorn, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1926–1929.

Schéma 4-2. Obtention du diphenol *trans*-**216** racémique.

La question du dédoublement des atropoénantiomères (+)-**216** et (-)-**216** s'est alors posée. Notre groupe avait auparavant étudié l'estérification du BINOL racémique par divers acides aminés ayant le rôle de copule chirale, et avait identifié le *N*-(α)-Boc-tryptophane comme permettant une bonne séparation par chromatographie sur silice des mono- et diesters formés. Cette copule est ensuite aisément retirée par saponification, pour l'obtention de (+) et de (-)-BINOL avec 100% d'excès énantiomériques.¹⁹⁵

Cette méthode a été efficacement appliquée au diphenol *trans*-**216** racémique (Schéma 4-3) : l'estérification de chaque fonction phénol avec le *N*-(α)-Boc-L-tryptophane **217** (réaction sélective, aucune conversion de l'imide) produit les deux diastéréoisomères **218a** et **218b** qui sont aisément séparés, pour des rendements supérieurs à 90%. S'en suit la saponification de chaque diastéréoisomère en présence de lithine, dans le méthanol, puis un traitement par le TFA, pour l'obtention finale de chaque énantiomère *trans*-**216** avec des rendements quasi-quantitatifs et des excès énantiomériques supérieurs à 99%.¹⁹⁶

L'obtention de monocristaux du diastéréomère **218b** a permis de déterminer sa stéréochimie, et d'en déduire la stéréochimie absolue de deux diphenols énantiomères finaux (voir discussion plus approfondie paragraphe IV).

¹⁹⁵ Panchal, B. M.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9245–9248.

¹⁹⁶ Nechab, M.; Panchal, B. M.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1681–1684.

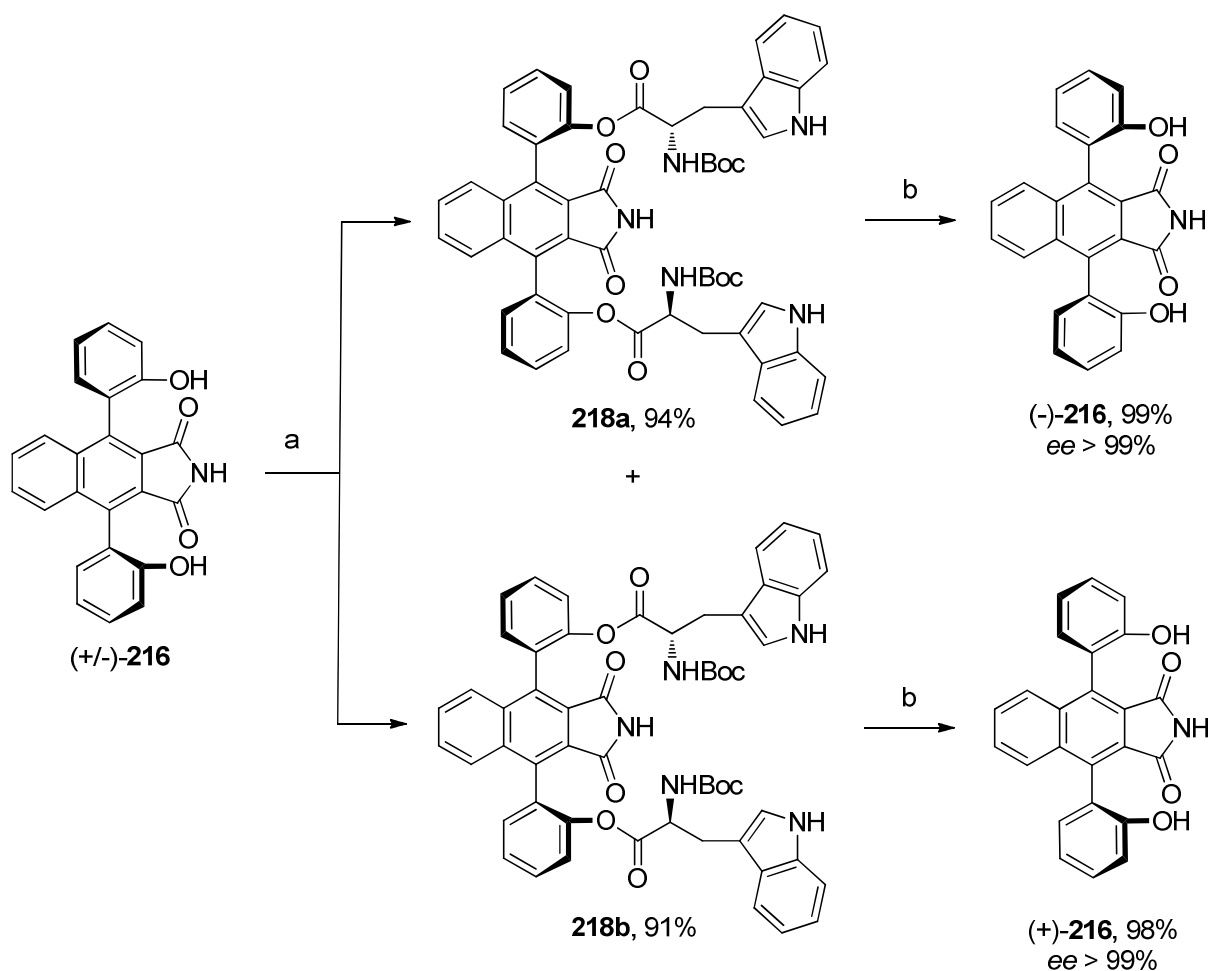


Schéma 4-3. Dédoublage des atropoénantiomères du diphenol *trans*-**216**.

a : (i) DCC (2,2 éq), DMAP (0,1 éq), *N*-(α-Boc-L-tryptophane) **217** (2,2 éq), CH₂Cl₂, TA, 2h ; (ii) Séparation par colonne chromatographique sur gel de silice.

b : (i) LiOH.H₂O (2 éq), MeOH, TA, 5min ; (ii) TFA (2 éq), 0°C, 5min.

Il est à noter que cette méthode ne peut être réalisée que sur des diphenolphtalimides et non sur leurs analogues *N*-hydroxyphtalimides, pour des raisons de sélectivité des estérifications et de simplicité des purifications par chromatographie.

I.2. Phtalimides chiraux en série acénaphénique

Dans la série de composés acénaphéniques, Vanel a appliqué cette même méthodologie pour le dédoublage des isomères du diphenolphtalimide **219**, avec des résultats tout aussi bons (Schéma 4-4) : chaque énantiomère *trans* est obtenu avec des rendements globaux de 88 et 96% à partir du mélange racémique, et des excès énantiomériques toujours supérieurs à 99%.⁹⁶

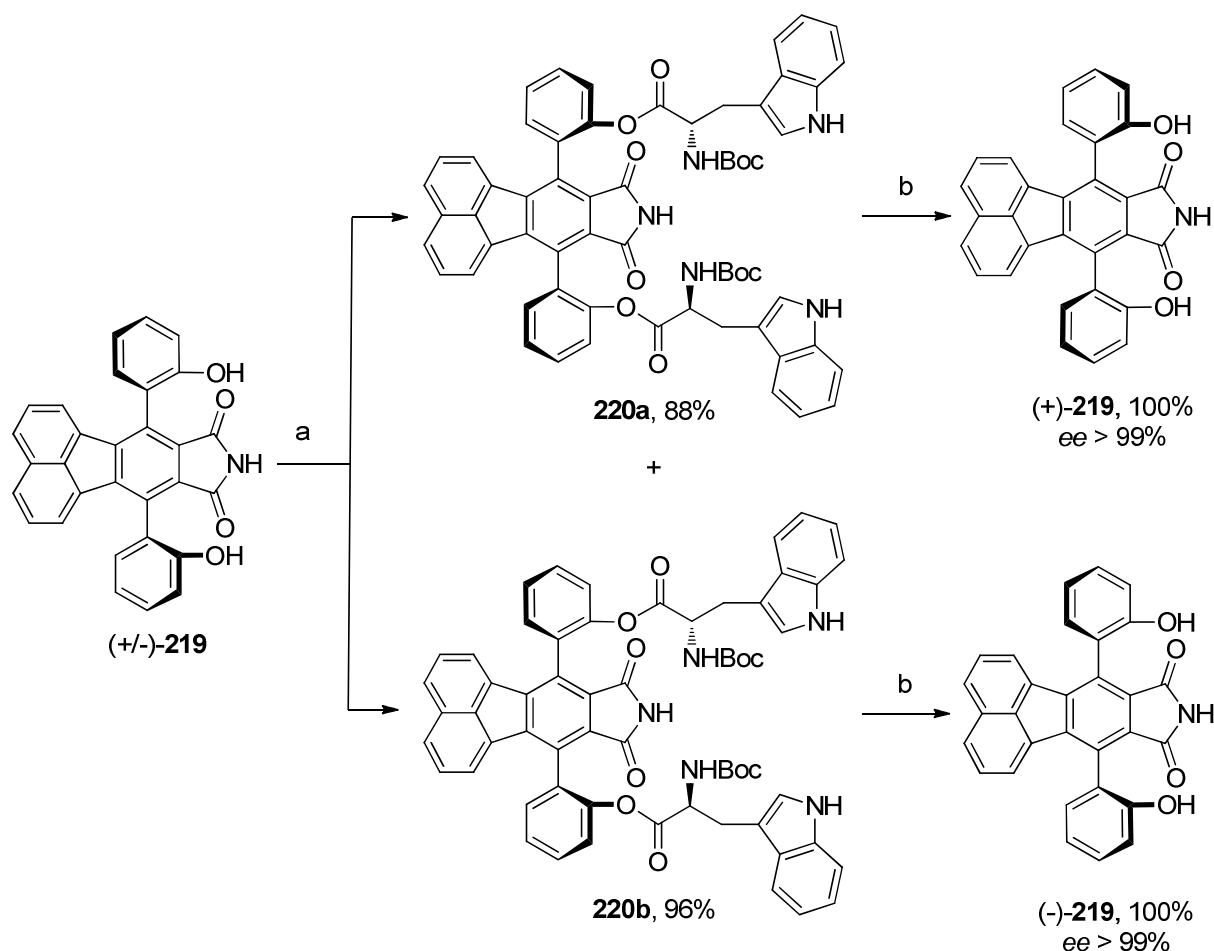


Schéma 4-4. Dédoublage des atropoénantiomères du diphenol *trans*-**219**, en série acénaphénique.
 a : (i) DCC (2,2 éq), DMAP (0,1 éq), *N*-(α)-Boc-L-tryptophane **217** (2,2 éq), CH₂Cl₂, TA, 2h ; (ii) Séparation par colonne chromatographique sur gel de silice.
 b : (i) LiOH.H₂O (2 éq), MeOH, TA, 15min ; (ii) TFA (2 éq), 0°C, 5min.

Il a été supposé que l'ordre de migration sur silice des diesters diastéréoisomères était analogue entre la série naphthalénique (Schéma 4-3, stéréochimie déterminée par analyse cristallographique) et la série acénaphénique, permettant de déduire la configuration absolue des diphenols énantiomères **(+)-219** et **(-)-219**. La détermination plus précise de la stéréochimie a pu être réalisée grâce à une étude en dichroïsme circulaire, explicitée ci-après (paragraphe IV).

I.3. Fonctionnalisation des diphenolphtalimides

Pour la substitution ultérieure des diphenols et la conversion du noyau imide en *N*-hydroxyimide, une stratégie de protection orthogonale doit être mise en place. En effet, aucun groupe protecteur sélectif pour la fonction imide ou *N*-hydroxyimide n'a été identifié. Le Schéma 4-5 décrit la succession d'étapes nécessaire pour la série naphthalénique. Celle-ci

début avec la protection des deux fonctions phénols et de l'imide par un groupement Boc. La fonction *N*-Boc est ensuite un bon nucléofuge face à l'attaque nucléophile de l'hydroxylamine, pour former le *N*-hydroxyimide **221**. Cette nouvelle fonction est protégée par un groupe orthogonal (allyle ou benzyle), avant la déprotection sélective des Boc par hydrolyse acide, donnant **222a** ou **222b**. Il s'en suit la fonctionnalisation désirée des phénols (esters, carbonates, carbamates...) puis la déprotection de la fonction *N*-hydroxyimide permet l'obtention finale des catalyseurs chiraux **66**.

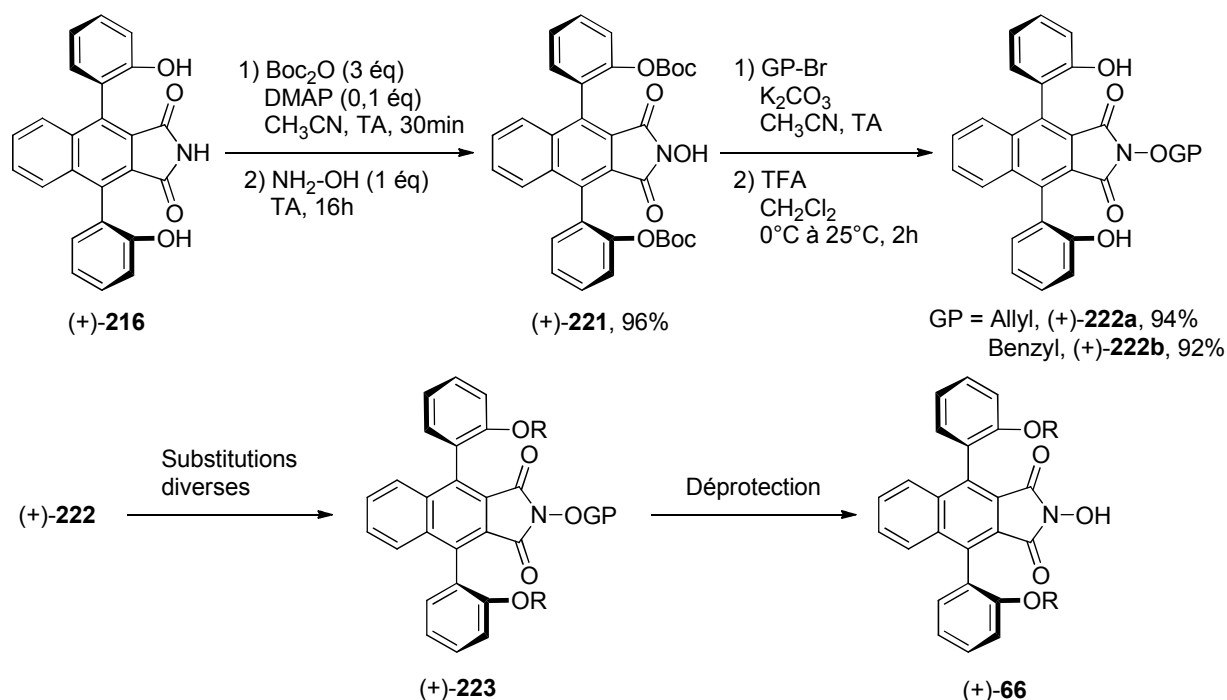


Schéma 4-5. Obtention des *N*-hydroxyphthalimides chiraux **66** à partir du diphenol **216** énantiopur.

Encore une fois, les étapes successives sont effectuées à des températures permettant la conservation de la pureté optique des composés. De nombreux analogues chiraux polyaromatiques diversement substitués du NHPI ont pu être ainsi préparés (**66q-y**, voir Chapitre 1, partie IV.4.b).

Afin d'accéder à de nouveaux analogues chiraux possédant le noyau tétraarylphtalimide, nous avons essayé d'appliquer la méthodologie ci-dessus aux composés synthétisés par la voie de synthèse précédemment décrite, qui passe par une cyclotrimérisation [2+2+2] (Chapitre 3).

II. Synthèse de tétraarylphtalimides chiraux

Dans le Chapitre 3, nous avons détaillé l'obtention de composés du type 3,6-bis(2-hydroxyphényl)-4,5-diaryl-*N*-hydroxyphtalimides **140**, dont la dernière étape est l'addition nucléophile de l'hydroxylamine sur une dilactone **138**, sans prise en compte de la stéréochimie des molécules. Il est possible d'imaginer la même réaction finale avec l'ammoniaque comme nucléophile afin d'accéder aux diphénolphtalimides **224** correspondants (Schéma 4-6). Les atropoisomères pourraient être ensuite séparés grâce à la méthodologie de dédoublement avec le dérivé de tryptophane **217**.

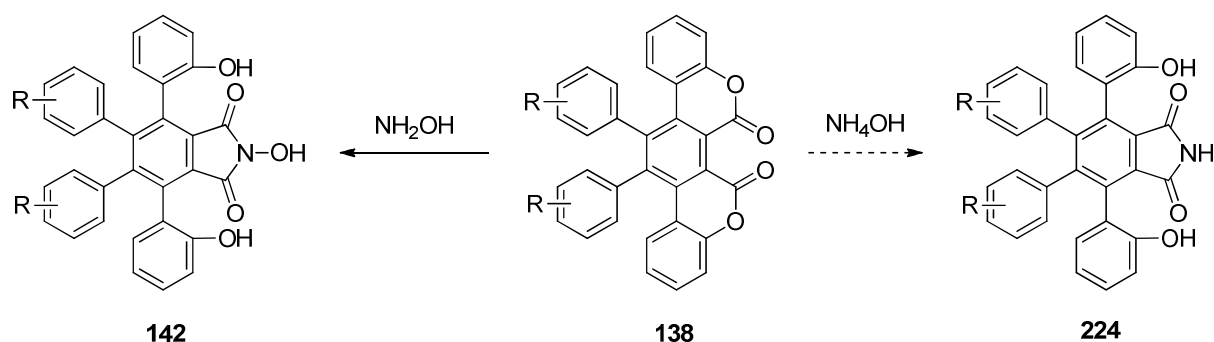


Schéma 4-6. Stratégie d'obtention des diphénolphtalimides **224** à partir des dilactones **138**.

II.1. Accès au diphénolphtalimide *trans*-224a racémique.

Nous avons donc réalisé la réaction entre la dilactone **138a** et une solution ammoniacale, dans des conditions que nous avons fait varier : concentration de l'ammoniaque (0,5 à 15 M), solvant (MeOH, THF, CH_2Cl_2), température (0°C ou TA). Pour la séparation des isomères *cis* et *trans*, nous avons également testé de nombreux systèmes d'éluant. Les meilleurs résultats sont obtenus après 3h de réaction avec l'ammoniaque concentrée (30% volumique, solution du commerce) dans le méthanol à température ambiante, suivie d'une chromatographie sur silice avec un éluant dichlorométhane / éther diéthylique (Schéma 4-7).

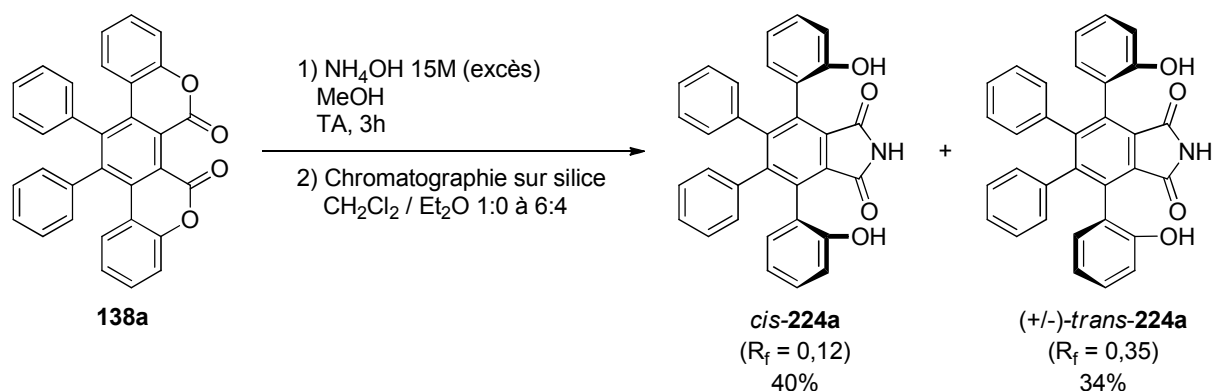


Schéma 4-7. Préparation et séparation des isomères *cis* et (\pm)-*trans* du diphénolphtalimide **224a**.
(R_f donnés dans un éluant CH_2Cl_2 / Et_2O 80:20)

Avec un rendement global maximum de 74%, cette réaction fonctionne modérément, différents produits de dégradation étant observés mais non identifiés. Les différences de rendements entre les isomères *cis* et *trans* ne sont dues qu'à l'étape de séparation par chromatographie car les deux diastéréomères sont approximativement équimolaires dans le brut réactionnel (déterminé par RMN ^1H).

Afin de s'affranchir des problèmes de purification et de dégradation de la dilactone **138a** expérimentés en fin de réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] (voir Chapitre 3, partie III.2.b), nous avons réalisé l'addition d'ammoniaque directement sur un brut réactionnel de cycloaddition. Malheureusement le rendement final en diphénolphtalimide **224a** (5% de chaque isomère) est encore inférieur au rendement global des deux réactions réalisées séparément, à partir de **142a** (12% pour le *cis* et 10,2% pour le *trans*).

La dilactone **138a** se présente à température ambiante dans une conformation *trans* d'après la structure obtenue par rayons X (Figure 3-1). Nous avons imaginé qu'il était peut-être possible de conserver cette caractéristique structurale durant l'addition nucléophile, selon un processus diastéréosélectif, afin d'obtenir majoritairement l'isomère *trans*. Hélas, même lorsque la réaction est réalisée à froid (0°C), les deux isomères sont présents en quantités égales dans le brut.

Les isomères *cis* et *trans*-**224a** ont été identifiés par HPLC chirale : l'isomère *cis* étant un composé *méso*, il ne présente qu'un seul pic, à l'inverse du mélange racémique (\pm)-*trans*, pour lequel les deux pics correspondent aux 2 énantiomères, que nous nous sommes ensuite proposé de dédoubler.

II.2. Dédoublément des énantiomères *trans*-224a

Nous avons donc appliqué la méthodologie développée au laboratoire pour l'obtention des 3,6-bis(2-hydroxyphényl)-4,5-diphénylphtalimides *trans*-224a énantiopurs (Schéma 4-8) : la double estérification avec le *N*-(α)-Boc-L-tryptophane **217** permet l'obtention des diastéréoisomères **225a** et **225b** avec des rendements respectifs de 73% et 64%, puis les saponifications produisent les énantiomères attendus avec des rendements de 65% et 75%, et des excès énantiomériques de 96% chacun.

Concernant la stéréochimie des produits obtenus, elle a été dans un premier temps supposée par analogie avec les séries précédentes (ordre d'élution des diesters diastéréomères en CCM), et étudiée plus précisément lors de l'analyse par dichroïsme circulaire (voir ci-après, paragraphe IV).

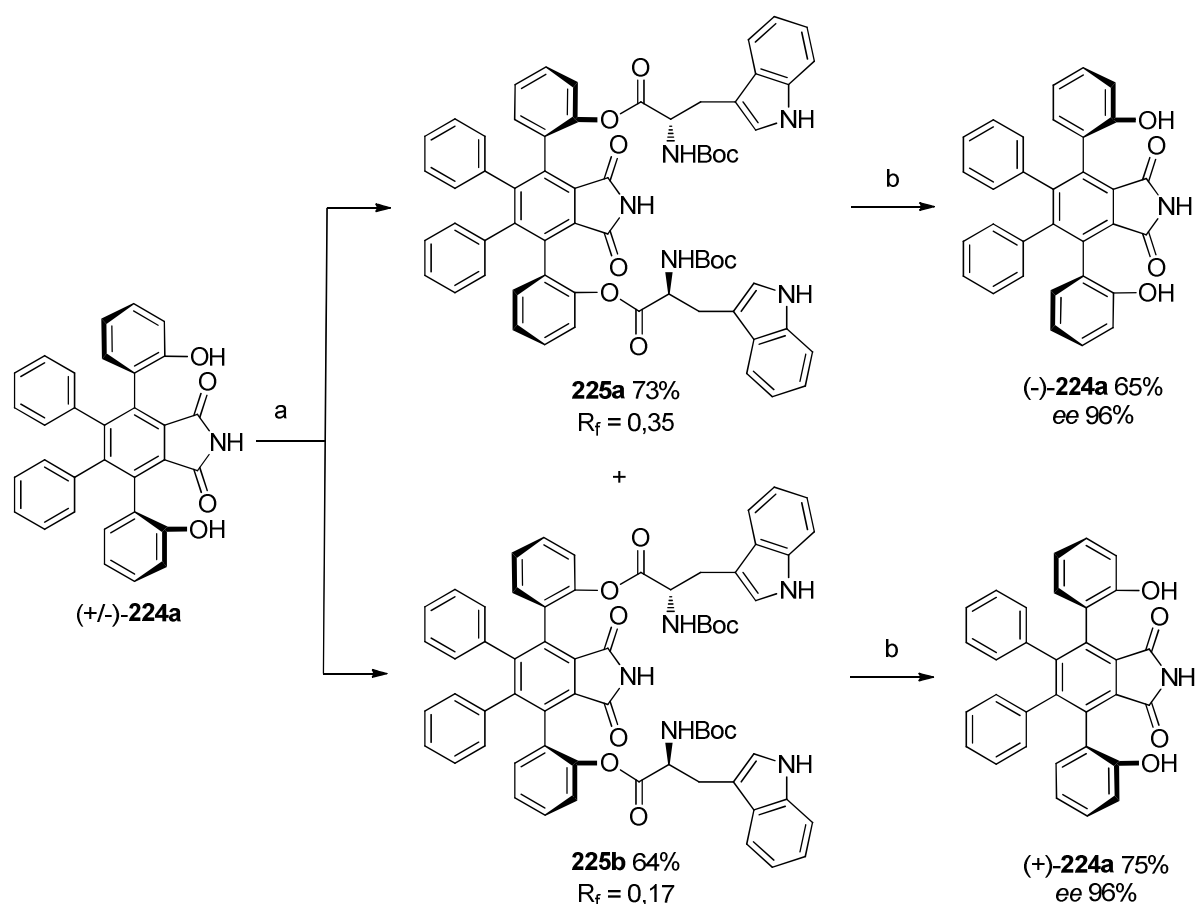


Schéma 4-8. Dédoublément des énantiomères du diphenolphtalimide *trans*-224a.

a : (i) DCC (3 éq), DMAP (0,15 éq), *N*-(α)-Boc-L-tryptophane **217** (3 éq), CH_2Cl_2 / Et_2O 1:1, TA, 16h ;

(ii) Séparation par colonne chromatographique sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 / Et_2O 1:0 à 1:1.

(R_f donnés pour un éluant CH_2Cl_2 / Et_2O 8:2)

b : (i) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,2 éq), MeOH, TA, 2min ; (ii) TFA (2,5 éq), TA, 5min.

Il a fallu quelque peu modifier les procédures précédemment établies pour arriver à des résultats satisfaisants sur ce substrat : 3 équivalents de DCC et de copule chirale sont

nécessaires pour une conversion totale,¹⁹⁷ réaction dans un solvant mixte dichlorométhane / éther. Enfin, le temps de réaction pour la saponification a dû être réduit à 2 minutes (voir partie II.3 ci-dessous).

Cependant, nous n'avons pas pu expliquer les rendements plus faibles des deux étapes de ce dédoublement par rapport aux composés naphthaléniques **216** (Schéma 4-3) et acénaphthéniques **219** (Schéma 4-4).

La suite de la voie de synthèse, comprenant la fonctionnalisation de ces diphénolphtalimides, et la conversion en *N*-hydroxyphtalimides chiraux, n'a pas pu être réalisée par manque de temps.

II.3. Isomérisation en milieu basique

Lors de l'étape de saponification de la copule chirale, nous avons expérimenté une difficulté qui n'était jamais apparue dans les deux autres séries : lorsqu'un diester **225** est laissé plus de quelques minutes en présence de lithine, la pureté énantiomérique du diphénol **224a** obtenu diminue, et une fraction d'isomère *cis* est récupérée ! Une étude de la stabilité configurationnelle des isomères de **224a** en conditions de saponification nous a montré que ces derniers s'isomérisent significativement en milieu basique à température ambiante (Tableau 4-1). Par exemple, une solution méthanolique d'un mélange *cis/trans* 5:95 évolue vers un ratio 25:75 après 30 minutes d'agitation à température ambiante en présence d'un excès de base.

Ratio <i>cis/trans</i>	TA, 30min	0°C, 30min	TA, 16h
Initial	5 : 95	5 : 95	5 : 95
Final	25 : 75	15 : 85	50 : 50 (+ dégradation)

Tableau 4-1. Isomérisation du diphénolphtalimide **224a** en milieu basique.

Procédure : échantillon de **224a** mis en solution dans le MeOH avec un excès de LiOH. Après le temps défini, le milieu est acidifié avec du TFA. Les ratios *cis/trans* sont déterminés par RMN ¹H.

Ce phénomène est bien moins prononcé en série naphthalénique et acénaphthénique, les composés **216** et **219** ayant vu leurs proportions *cis/trans* évoluer lentement, avec une vitesse plus de 50 fois inférieure à la vitesse d'isomérisation de **224a** : après 72h d'agitation à TA en présence d'un excès de LiOH, les diastéréomères naphthaléniques **216** voient leur ratio évoluer de 13:87 à 25:75, tandis que les diphénols acénaphthéniques **219** passent de 3:97 à 17:87 dans le même temps.

¹⁹⁷ Avec moins de 3 équivalents, du monoester est retrouvé, ainsi que du diphénol de départ.

La durée habituelle d'une saponification étant de l'ordre de 5 minutes, il est normal de ne jamais avoir observé d'isomérisation des diphénoles **216** et **219**. A l'inverse, il a fallu veiller au temps de réaction de saponification des diesters **225a** et **225b**, ramené à 2 minutes entre les ajouts de LiOH et de TFA, pour l'obtention d'excès énantiomériques satisfaisants de 96%.

III. Etude approfondie de l'atropoisomérisation des diphénoylphtalimides

Suite à l'observation de ce phénomène inattendu d'isomérisation des atropoisomères du diphénoles **224a** en milieu basique, alors qu'il n'avait jamais été remarqué précédemment dans les séries naphthalénique et acénaphthénique, nous nous sommes intéressés de plus près à la stabilité conformationnelle de tous ces composés atropoisomériques.

III.1. Existence de liaisons hydrogènes intramoléculaires

D'une manière générale, les différents diphénoylphtalimides synthétisés au laboratoire ont un motif structural commun, dans lequel on peut *a priori* supposer l'existence de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les fonctions hydroxyles et carbonyles, selon des cycles à 8 chaînons (Figure 4-3).

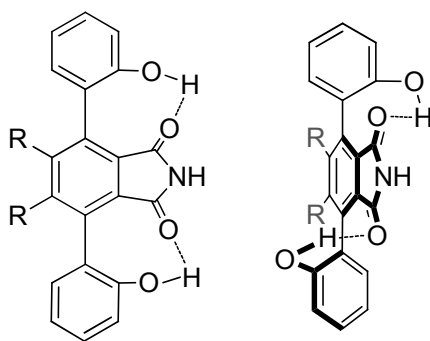


Figure 4-3. Mise en évidence des liaisons hydrogènes intramoléculaires supposées.

Nous pouvons confirmer cette hypothèse suite à la mise en évidence d'une atropoisomérisation plus rapide de notre diphénoylphtalimide **224a** en milieu basique qu'en conditions neutres. En effet, on peut supposer qu'une liaison hydrogène bloquerait sensiblement le motif biaryle dans une certaine conformation, avec un angle dièdre donné entre les plans des phényles. Alors que si la fonction hydroxyle est déprotonée, la liaison hydrogène intramoléculaire est perdue, donc la liaison biaryle aurait beaucoup plus de liberté de rotation, d'où la différence de vitesse d'atropoisomérisation (Figure 4-4).

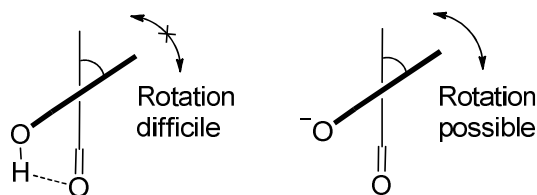


Figure 4-4. Importance de la liaison hydrogène dans la stabilité atropoisomérique des diphénolphtalimides.
(vue de dessus, les plans des phényles sont représentés par des traits)

Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer la différence de vitesse d'atropoisomérisation en milieu basique des diphénols des trois séries. En effet, tous les substituants des positions *ortho* d'un motif biaryle atropoisomérique ont, par définition, un rôle dans les barrières énergétiques mises en jeu.¹⁹⁸ Et les divers diphénolphtalimides préparés au laboratoire trouvent leurs différences dans la substitution aromatique dans la partie « Ouest » de la molécule (groupements R, Figure 4-3). Nous avons donc souhaité nous intéresser aux barrières de rotation de ces composés (sous forme protonée), afin de déterminer le rôle de cette partie de la structure, mais aussi pour connaître plus précisément la stabilité conformationnelle des molécules. Ces informations seront d'un grand intérêt pour la mise en place des conditions de réaction d'oxydation aérobie énantiosélective avec les futurs catalyseurs chiraux, afin que ceux-ci gardent leur information chirale.

III.2. Etude cinétique d'atropoisomérisation

Notre groupe avait observé un comportement particulier des dianisoles atropodiastéréomériques *cis*-**215** et *trans*-**215** qui, lorsqu'elles sont chauffées à 250°C à l'état solide, s'isomérisent préférentiellement en faveur du composé *trans* (Schéma 4-1). Ce phénomène n'a jamais été retrouvé avec des diphénols ou d'autres composés atropoisomériques préparés au laboratoire. Il a uniquement été observé que ceux-ci s'isomérisent en solution lorsqu'ils sont chauffés (typiquement à reflux du toluène), pour aboutir à l'équilibre à un ratio environ équimolaire entre les formes *cis* et *trans* après quelques heures.

Nous nous sommes proposé d'étudier plus précisément ces réactions d'atropoisomérisation en solution, grâce à un suivi cinétique par RMN d'un échantillon chauffé à température constante.

III.2.a. Conditions de l'étude

Nous avons défini les conditions suivantes pour cette étude :

¹⁹⁸ Eliel, E. L.; Wilen, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons Inc, 1994 pp. 1142-1150.

➤ Les composés de travail sont les diphénolphtalimides précédemment préparés au sein du laboratoire dans les différentes séries : tétraaromatique **224a** (ce travail, voir paragraphe II.2), naphtalénique **216** (travaux de thèse de Malek Nechab) et acénaphténique **219** (travaux de thèse de Rémi Vanel). Leurs structures sont rappelées ci-dessous :

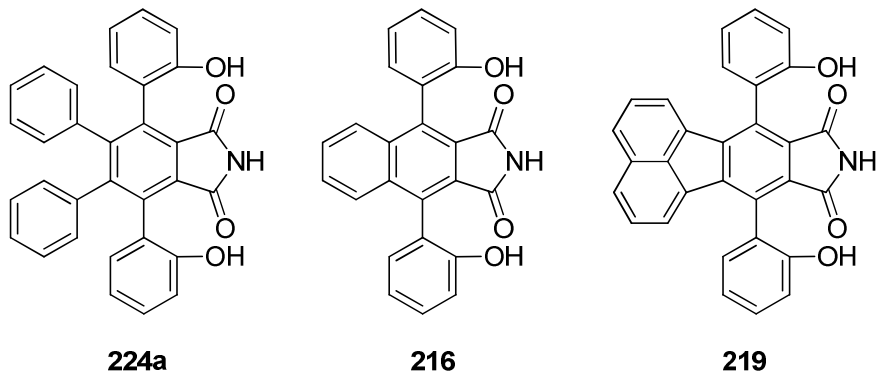


Figure 4-5. Les diphénolphtalimides étudiés.

➤ Le solvant choisi est le DMSO- d_6 , d'une part car les composés y sont tous solubles et d'autre part car les signaux RMN 1H des fonctions phénols y sont visibles (vers 9 ppm, séparés des autres signaux).

➤ Ces signaux phénols sont différents entre les isomères *cis* et *trans* et suffisamment séparés (environ 0,04 ppm). Leur intégration relative nous donne la valeur du ratio *cis/trans*, dont la somme est ramenée à 100.¹⁹⁹

➤ Après quelques tests préliminaires, les températures sont choisies entre 70°C et 100°C, où les isomérisations sont mesurées, sur une échelle de temps comprise entre 10 et 15h.

➤ Chaque molécule est étudiée à 4 températures différentes.

➤ Les expériences RMN sont espacées régulièrement dans le temps (typiquement toutes les 15 ou 30 minutes) de sorte à avoir un minimum de 15 spectres, donnant 15 valeurs de concentration en fonction du temps.

➤ Les échantillons de départ sont pris à un ratio *cis/trans* proche de 0:100, en solution à environ 0,02 mol/L dans le DMSO- d_6 .

➤ Une fois que l'équilibre est considéré comme atteint (après au minimum 10 fois la demi-vie d'isomérisation), 10 mesures par RMN sont à nouveau effectuées successivement, permettant l'accès à 10 valeurs de la concentration, qui sont moyennées pour donner une valeur au plus précis de l'état d'équilibre du système à la température donnée.

¹⁹⁹ L'intégration est faite automatiquement par le logiciel de traitement afin de minimiser les imprécisions.

III.2.b. Rappels théoriques

D'un point de vue cinétique, la réaction d'isomérisation obéit à une loi d'ordre 1. Le suivi de la concentration en fonction du temps nous permet d'accéder à la constante cinétique globale k , selon l'équation linéarisée (1) :

$$\ln \left(\frac{C_t - C_{eq}}{C_0 - C_{eq}} \right) = -k \cdot t \quad (1)$$

La réaction d'équilibration étudiée étant une isomérisation entre deux molécules diastéréoisomères, le ratio *cis/trans* à l'équilibre n'est pas égal à 50:50. De plus, il nous faut définir deux constantes cinétiques k_1 et k_{-1} pour les réactions d'atropoisomérisation :

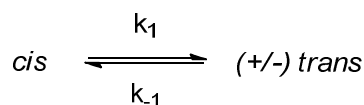


Schéma 4-9. Réaction générale d'atropoisomérisation.

L'équilibre est défini par la constante thermodynamique K . Ces constantes cinétiques et thermodynamiques sont reliées par les équations suivantes :

$$k = k_1 + k_{-1} \quad (2)$$

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[trans]_{eq}}{[cis]_{eq}} \quad (3)$$

Chaque expérience effectuée à une température donnée permet d'accéder aux valeurs de ces constantes. Ensuite, celles-ci étant dépendantes de la température, il est possible de calculer les grandeurs thermodynamiques caractéristiques de la réaction et de chaque composé grâce à la loi d'Eyring :

$$\ln \left(\frac{k}{T} \right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \ln \left(\frac{k_B}{h} \right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \quad (4)$$

avec ΔH^\ddagger enthalpie d'activation
 ΔS^\ddagger entropie d'activation
 R constante des gaz parfaits
 k_B constante de Boltzmann
 h constante de Planck

Enfin l'enthalpie libre d'activation ΔG^\ddagger à une température donnée est accessible via l'équation (5) :

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger \quad (5)$$

III.2.c. Résultats et discussion

Nous avons donc réalisé les expériences d'atropoisomérisation avec chacun des 3 composés pris initialement sous forme *trans* majoritaire, à 4 températures différentes, comme

indiqué précédemment. Nous obtenons tout d'abord les courbes suivantes d'évolution de la concentration relative du composé *trans* (par rapport au *cis*, somme $[trans] + [cis]$ calibrée à 100) en fonction du temps, à chaque température et pour chaque composé :

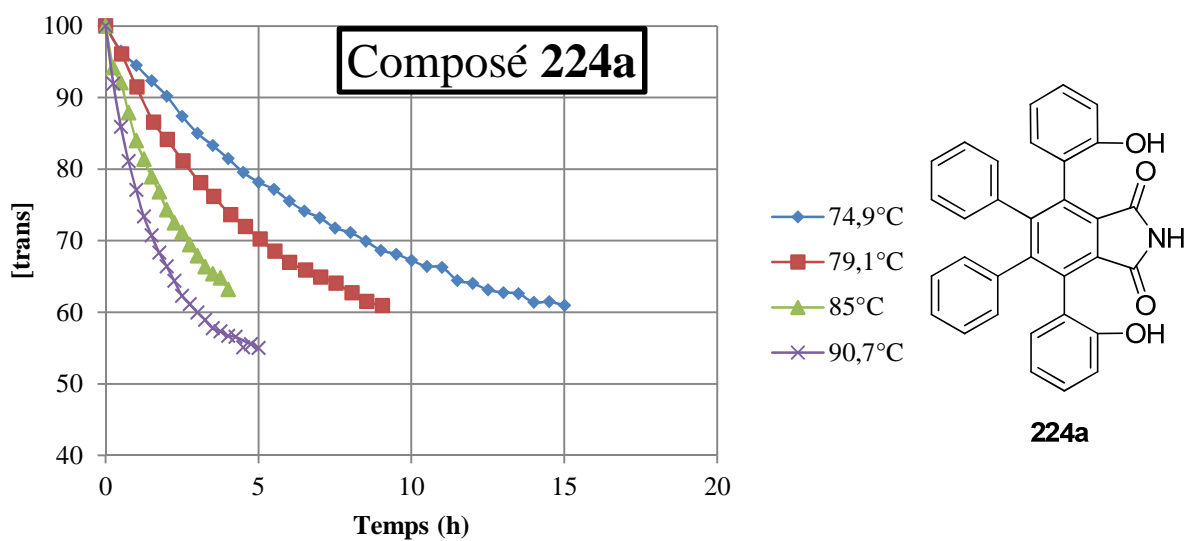


Figure 4-6. Evolution de la concentration relative du composé *trans*-**224a** en fonction du temps.

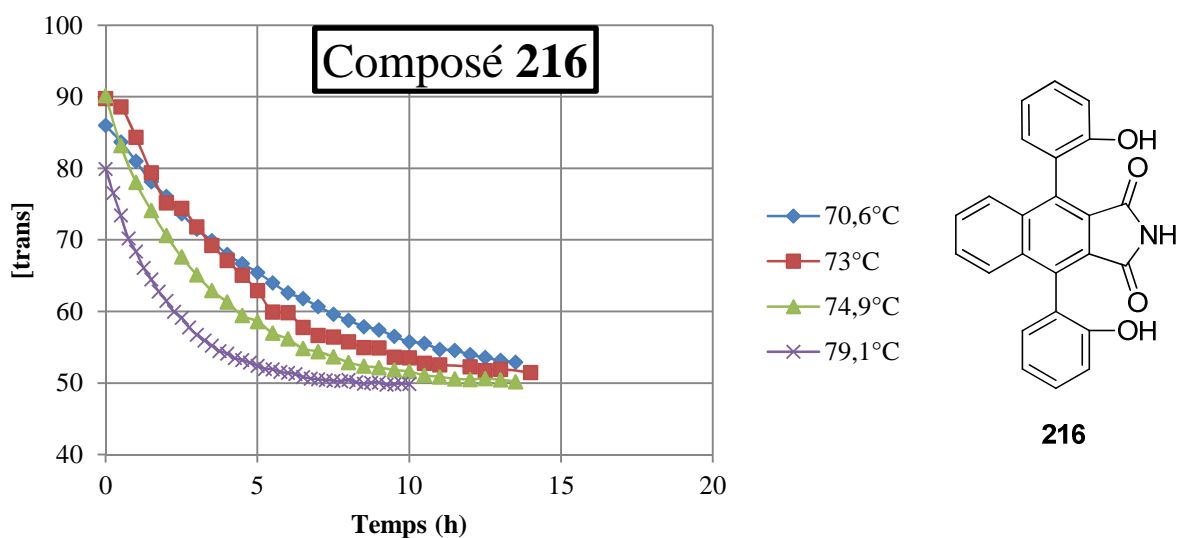


Figure 4-7. Evolution de la concentration relative du composé *trans*-**216** en fonction du temps.

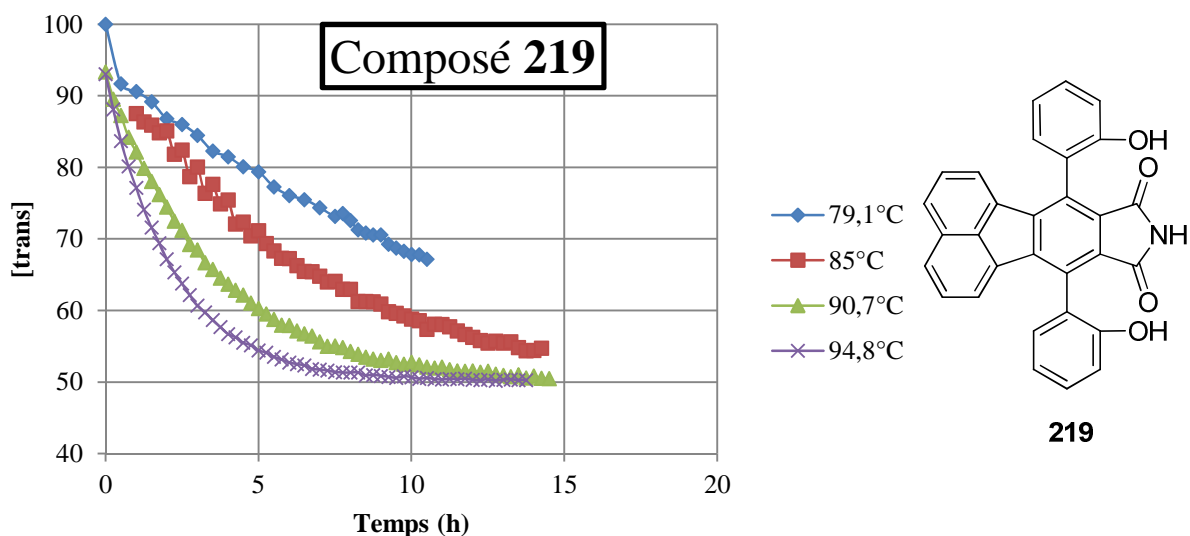


Figure 4-8. Evolution de la concentration relative du composé *trans*-**219** en fonction du temps.

L'analyse de ces courbes nous apporte des premières informations :

- Dans tous les cas, la concentration [*trans*] varie en fonction du temps de manière exponentielle décroissante, vers un ratio *cis/trans* à l'équilibre proche de 50:50. Cela est *a priori* en accord avec la cinétique d'ordre 1 pour une réaction d'isomérisation.
- Pour tous les composés, plus la température est élevée, plus l'atropoisomérisation est rapide.
- Les températures choisies pour chaque composé sont différentes car il a été observé des différences dans les vitesses d'atropoisomérisation et que nous voulions conserver des évolutions significatives sur des temps de réaction d'environ 10-15 heures.

Ainsi une première tendance peut être proposée pour la comparaison des 3 composés : **216** s'isomérisise plus vite que **224a**, lui-même plus rapidement que **219**.

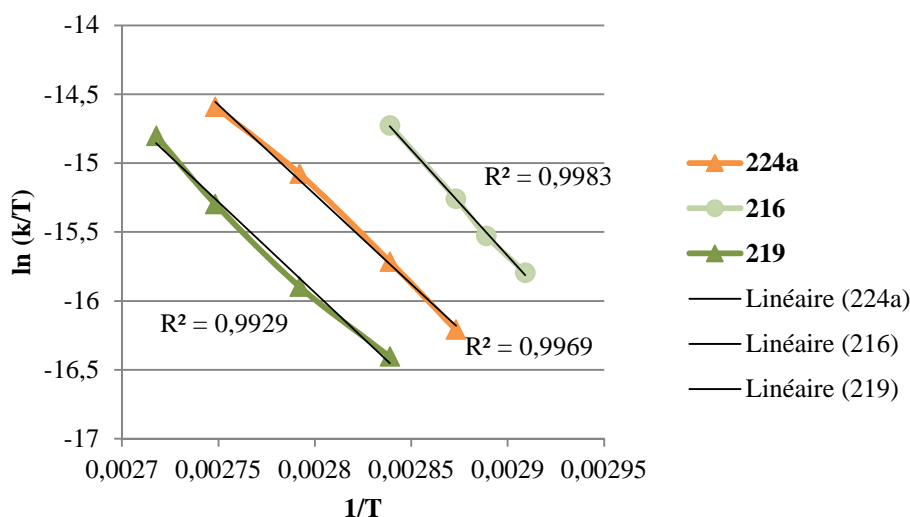
A partir des données expérimentales, l'application de l'équation (1) permet de confirmer les cinétiques d'ordre 1 (linéarité vérifiée) et d'accéder aux constantes cinétiques globales k , puis aux temps de demi-vie ($t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$ pour une réaction d'ordre 1) pour chaque composé à chaque température (Tableau 4-2).

		T (°C)						
		70,6	73	74,9	79,1	85	90,7	94,8
224a	k (s ⁻¹)	3,18.10 ⁻⁵ 5,27.10 ⁻⁵ 1,01.10 ⁻⁴ 1,67.10 ⁻⁴						
	t _{1/2} (h)	6,06 3,65 1,90 1,15						
	[trans] _{eq} ^a	52,32 52,40 ^b 52,48 52,80 ^b						
216	k (s ⁻¹)	4,75.10 ⁻⁵	6,24.10 ⁻⁵	8,22.10 ⁻⁵	1,42.10 ⁻⁴			
	t _{1/2} (h)	4,05	3,08	2,34	1,36			
	[trans] _{eq} ^a	49,16	49,29	49,49	49,64			
219	k (s ⁻¹)	2,65.10 ⁻⁵ 4,47.10 ⁻⁵ 8,26.10 ⁻⁵ 1,37.10 ⁻⁴						
	t _{1/2} (h)	7,28 4,31 2,33 1,40						
	[trans] _{eq} ^a	48,89 49,65 50,18 50,40 ^b						

Tableau 4-2. Caractéristiques cinétiques des réactions d'atropoisomérisation.^a : Concentration relative à l'équilibre, la somme des concentrations [*cis*] et [*trans*] étant ramenée à 100.^b : Valeur à l'équilibre déterminée par une seule mesure RMN au lieu de 10.

On retrouve dans le Tableau 4-2 les mêmes conclusions que précédemment. Il nous est possible de confirmer numériquement la tendance observée entre les 3 composés : à 79,1°C, le temps de demi-vie d'atropoisomérisation de **216** est 2,6 fois inférieur à celui de **224a** et 5,4 fois inférieur à celui de **219**.

Par la suite, nous avons tracé pour chaque structure la courbe d'évolution de la grandeur $\ln(k/T)$ en fonction de $1/T$ dans le but d'étudier sa linéarité (Figure 4-9).

**Figure 4-9.** Evolution de $\ln(k/T)$ en fonction de $(1/T)$.

Les courbes obtenues peuvent être modélisées par des droites dont les coefficients de corrélation sont supérieurs à 0,99. Nous appliquons alors la loi d'Eyring (équation (4)) afin d'accéder aux constantes thermodynamiques caractéristiques ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger de chaque composé.

	ΔH^\ddagger		ΔS^\ddagger
	kJ/mol	kcal/mol	J/K.mol
224a	108,1	25,86	-21,37
216	127,8	30,57	42,77
219	109,6	26,22	-23,28

Tableau 4-3. Etablissement des caractéristiques thermodynamiques d'isomérisation des composés grâce à l'équation d'Eyring.

Les grandeurs thermodynamiques ainsi obtenues nous amènent aux conclusions suivantes :

➤ Les enthalpies de réaction ΔH^\ddagger sont bien de l'ordre de grandeur attendu pour des composés atropoisomériques relativement stables à température ambiante (> 25 kcal/mol).¹⁹⁸

➤ Les entropies de réaction ΔS^\ddagger sont de signes différents selon les composés, ce qui est inattendu et étrange pour des structures et des comportements très proches.

➤ Le diphénol **216** affiche la plus grande valeur de ce qui correspondrait à la barrière énergétique de rotation la plus élevée. Or cela est complètement en désaccord avec les valeurs de constantes cinétiques et de demi-vies observées à 79,1°C, où **216** semblait le moins stable conformationnellement. De plus, il semblerait logique que **219** ait une barrière de rotation supérieure à celle de **216** pour des raisons de gêne stérique plus importante de la partie acénaphthalène.

➤ De même, les composés **224a** et **219** ont des valeurs de ΔH^\ddagger et ΔS^\ddagger très proches, alors que les grandeurs cinétiques obtenues à 79,1°C montraient un facteur d'environ 2 entre **224a** et **219**.

Il nous est donc très difficile d'interpréter les valeurs des grandeurs thermodynamiques obtenues (Tableau 4-3) d'un point de vue des énergies de rotation caractéristiques des composés étudiés. Les tendances sont très inattendues et en contradiction avec les conclusions faites à partir des données cinétiques et nous amènent à remettre en question ces résultats finaux. Une réflexion et probablement des expériences complémentaires seront nécessaires à l'obtention de valeurs et de conclusions plus cohérentes, pour une caractérisation physico-chimique plus complète de ces diphénolphtalimides.

Nous pouvons tout de même retenir que les composés atropoisomériques du laboratoire ne se racémisent sensiblement qu'à partir de températures de l'ordre de 70°C et de durées dépassant l'heure. Cela est rassurant et permet d'imaginer des réactions d'oxydations

aérobies catalytiques énantiosélectives réalisables à des températures allant jusqu'à 50-60°C et sur des durées de l'ordre de l'heure, avec des catalyseurs chiraux dérivés de ces structures.

IV. Détermination des configurations absolues des diphénolphtalimides par dichroïsme circulaire

Afin de compléter notre étude des propriétés physico-chimiques des diphénolphtalimides chiraux dans les 3 séries, nous avons désiré nous intéresser aux configurations absolues de chaque composé.

En série naphthalénique, Nechab avait réussi à recristalliser un échantillon du diester **218b**, pour une analyse cristallographique par rayons X. Grâce à la stéréochimie connue de la copule chirale, celle du diester diastéréomère **218b** a été identifiée. Il en a été déduit que l'énantiomère (+)-**216** est de configuration absolue (aS,aS).¹⁹⁶ La figure suivante donne les structures et configurations définitivement attribuées :

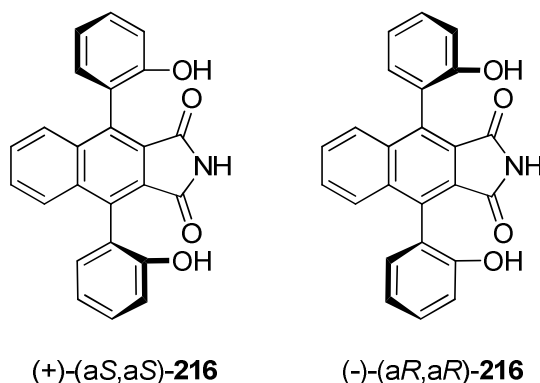


Figure 4-10. Configurations absolues des énantiomères *trans*-**216**.

Cependant, un travail analogue n'a pu être réalisé avec aucun des diesters diastéréomères en série acénaphthénique (**220a-b**) ou tétraaromatique (**225a-b**), aucun des composés n'ayant pu être cristallisé de façon satisfaisante pour une analyse par rayons X. Nous nous sommes donc tournés vers une autre méthode permettant l'attribution de configurations absolues : le dichroïsme circulaire.

Grâce à une collaboration avec l'équipe du Dr. Jeanne Crassous, de l'Université de Rennes 1, il a été possible d'analyser en dichroïsme circulaire, dans un domaine ultra-violet élargi, nos diphénolphtalimides chiraux dans les différentes séries. Les données qui suivent sont le résultat du travail de cette équipe (pour un rapport complet, voir Annexe 2).

IV.1. En série naphtalénique

Cette étude a tout d'abord été réalisée sur les composés en série naphthalénique de configurations absolues déjà connues. Les spectres expérimentaux obtenus pour les deux énantiomères sont présentés en Figure 4-11, tandis que la Figure 4-12 montre la comparaison entre les données expérimentales et les résultats théoriques calculés pour l'isomère (+)-(a*S*,a*S*)-**216**. Cette dernière présente une corrélation qui va dans le même sens que la configuration absolue déterminée grâce à l'analyse par rayons X.

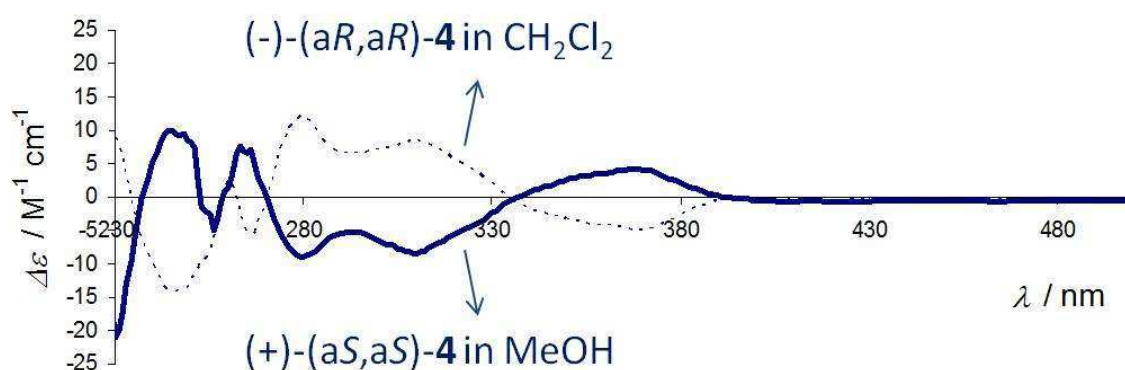


Figure 4-11. Spectres expérimentaux de dichroïsme circulaire des énantiomères (+) et (-)-*trans* **216** (**216** est ici noté **4**).

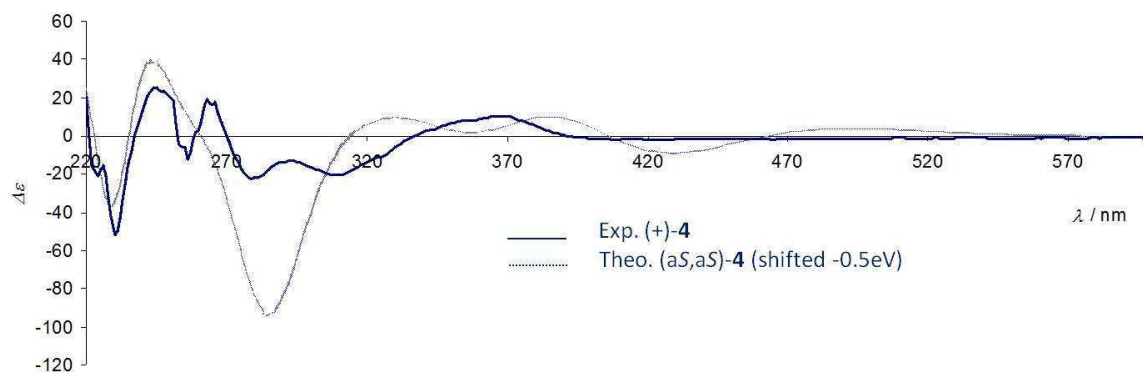


Figure 4-12. Comparaison des spectres expérimentaux et théoriques de dichroïsme circulaire de l'isomère (+)-(a*S*,a*S*)-**216** (**216** est ici noté **4**).

IV.2. En série acénaphténique

La même étude a été réalisée sur les diphenolphtalimides *trans* de la série acénaphténique. La Figure 4-13 donne les spectres expérimentaux des énantiomères (+) et (-)-*trans*-**219**. La comparaison (Figure 4-14) entre les données expérimentales de l'isomère (-)-**219** et la simulation par le calcul pour le composé (a*S*,a*S*)-**219** montre une signature assez

proche des deux courbes, permettant de proposer l'attribution des configurations absolues comme suit : (-)-(a*S*,a*S*)-**219** et il en découle (+)-(a*R*,a*R*)-**219** (Figure 4-15).

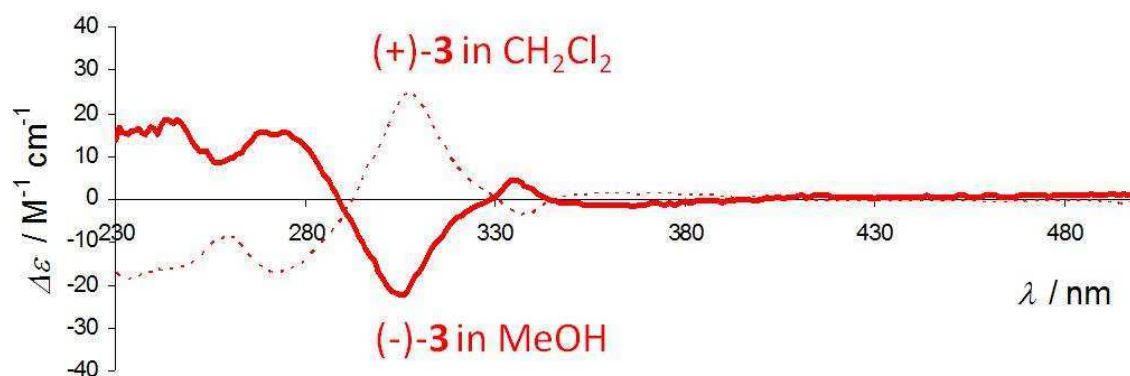


Figure 4-13. Spectres expérimentaux de dichroïsme circulaire des énantiomères (+) et (-)-*trans* **219** (**219** est ici noté **3**).

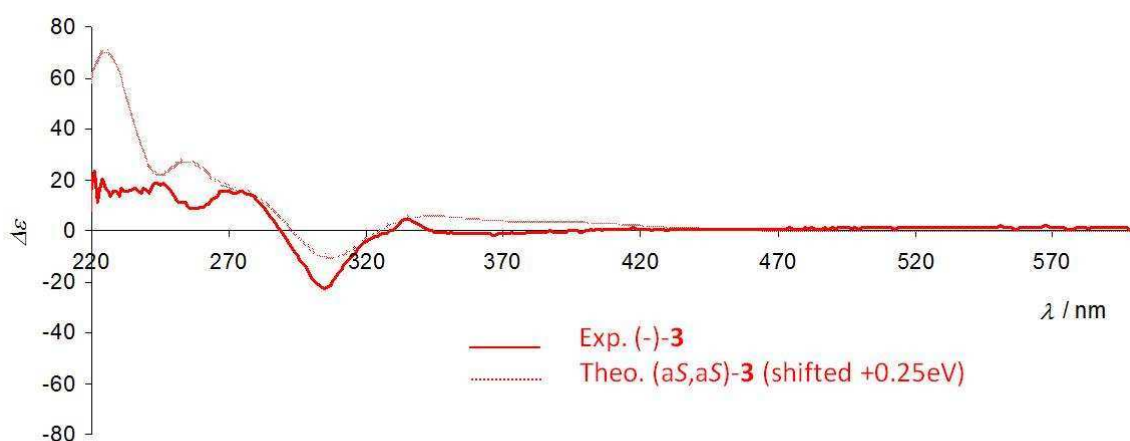


Figure 4-14. Comparaison du spectre expérimental de (-)-*trans*-**219** et du spectre théorique de (a*S*,a*S*)-**219** (**219** est ici noté **3**).

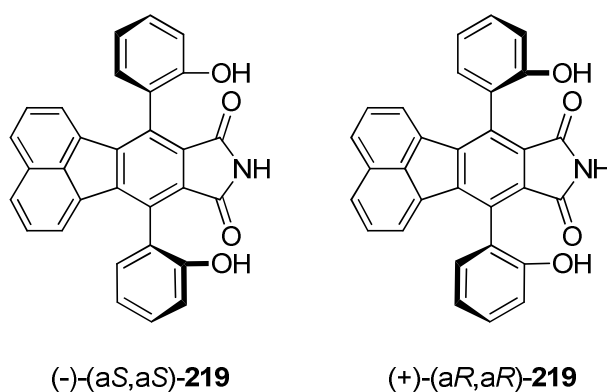


Figure 4-15. Configurations absolues des énantiomères *trans*-**219**.

IV.3. En série tétraaromatique

Enfin, les énantiomères (+) et (-)-*trans*-**224a** ont à leur tour été analysé par dichroïsme circulaire. Les spectres expérimentaux sont donnés dans la Figure 4-16.

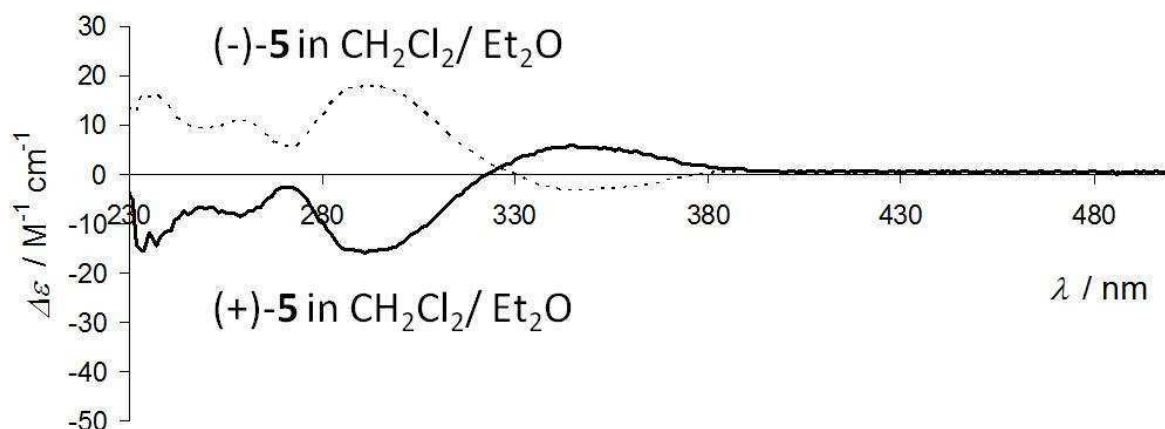


Figure 4-16. Spectres expérimentaux de dichroïsme circulaire des énantiomères (+) et (-)-*trans* **224a** (**224a** est ici noté **5**).

Les calculs théoriques par TD-DFT du spectre de dichroïsme circulaire du composé (a*S*,a*S*)-**224a** donne une courbe relativement différente des spectres expérimentaux (Figure 4-17). Cependant, il est possible que ces calculs manquent de précision puisqu'ils sont basés sur une structure unique, optimisée par le logiciel Gaussian (B3LYP/TZVP level), alors que la molécule adopte probablement différents conformères en solution, à cause des deux liaisons biaryles aux positions 4 et 5 du noyau phthalique, qui sont autant de degrés de liberté supplémentaires. Des calculs plus poussés sont donc nécessaires sur ces composés.

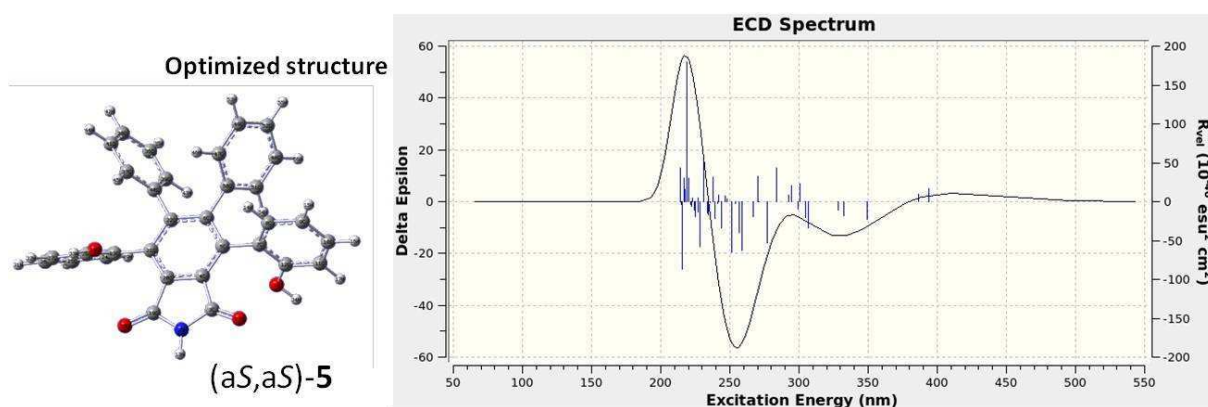


Figure 4-17. Simulation du spectre de dichroïsme circulaire de (a*S*,a*S*)- **224a** (**224a** est ici noté **5**).

Néanmoins, ce spectre théorique peut être rapproché de la courbe expérimentale du composé (+)-**224a** car certaines tendances sont similaires. Ainsi, les configurations absolues suivantes peuvent être proposées, mais restent à confirmer : (+)-(a*S*,a*S*)-**224a** et donc (-)-(a*R*,a*R*)-**224a** (Figure 4-18).

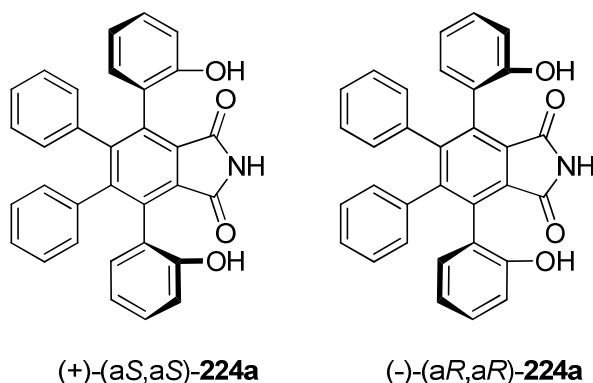


Figure 4-18. Configurations absolues proposées des énantiomères *trans*-**224a**.

IV.4. Conclusion sur les configurations absolues

L'analyse des diphénolphtalimides synthétisés au laboratoire dans les 3 séries, par dichroïsme circulaire, a permis d'avoir des éléments supplémentaires pour la caractérisation physico-chimique de ces composés. Tout d'abord, en série naphténique, elle a confirmé l'attribution des configurations absolues préalablement effectuée grâce à une analyse par rayons X. Ensuite, en série acénaphténique et tétraaromatique, elle a permis de supposer les stéréochimies des énantiomères par corrélation entre mesure expérimentale et calculs théoriques, même si ces tendances restent à confirmer, surtout avec le composé **224a**.

Enfin, la comparaison des configurations absolues de ces 3 composés nous apprend que les pouvoirs rotatoires sont variés, et que leur signe ne correspond pas à une stéréochimie donnée : nous avons les composés (-)-(aR,aR)-**216**, (+)-(aR,aR)-**219** et (-)-(aR,aR)-**224a**. Cependant, on peut remarquer un point commun d'importance entre les 3 séries puisque les énantiomères (aR,aR) correspondent toujours aux diesters de tryptophane ayant été élués en premier lors des dédoublements : **218a**, **220a** et **225a** mènent respectivement aux énantiomères (aR,aR)-**216**, **219** et **224a**. Cette dernière observation pourra être intéressante pour la préparation et le dédoublement de futurs composés diphénolphtalimides de structure et de substitution différentes.

V. Conclusion

Ainsi, il nous a été possible de synthétiser les diphénolphtalimides **224a** en série tétraaromatique, à partir de la dilactone **138a** obtenue par cyclotrimérisation [2+2+2]. Les diastéréoisomères *cis* et (\pm)-*trans* ont pu être efficacement séparés, puis les énantiomères (+)-**224a** et (-)-**224a** dédoubleés, grâce à une copule chirale, selon le savoir-faire du laboratoire.

Cependant les rendements de cette dernière suite d'étape ont été inférieurs à ceux observés en séries naphthalénique (**216**) et acénaphténiq (**219**), notamment à cause d'un phénomène inattendu d'atropoisomérisation assez rapide de la forme déprotonée de notre diphénolphtalimide **224a**. Il n'a pas été préparé de *N*-hydroxytétraarylphtalimides énantiopurs, potentiel catalyseurs chiraux.

Afin de définir la stabilité conformationnelle des composés atropoisomères de chaque série, et d'en déduire le rôle de la partie « Ouest » de la structure, nous avons étudié les cinétiques d'atropoisomérisation de chaque molécule. Malheureusement, les données thermodynamiques finalement obtenues sont étranges et incohérentes avec les constantes cinétiques et temps de demi-vie calculés à une même température. Même si des éléments complémentaires sont nécessaires, on peut tout de même supposer une tendance à partir de données brutes selon laquelle les noyaux des molécules sont classés dans l'ordre suivant, vers le plus stable conformationnellement : naphthalénique **216** < tétraaromatique **224a** < acénaphténiq **219**. Plus globalement, ces composés restent stables conformationnellement à des températures inférieures à 60°C sur des durées de l'ordre de l'heure, ce qui ne présente pas d'obstacle majeur à la mise en place future de réactions d'oxydations aérobies énantiosélectives catalysées par des composés dérivés de ces structures.

Enfin nous avons tenté de déterminer les stéréochimies absolues des énantiomères *trans* de chaque série, grâce à la cristallographie par rayons X et au dichroïsme circulaire. Même si certaines conclusions sont à confirmer, nous avons remarqué des similarités entre les composés, notamment en matière de polarité des intermédiaires lors du dédoublement.

Ces nouvelles caractéristiques physico-chimiques sont intéressantes, tout d'abord car ces structures sont inédites et leurs comportements inconnus, et ensuite car les *N*-hydroxyphtalimides chiraux dérivés de ces diphénols énantiopurs sont autant de potentiels catalyseurs asymétriques d'oxydation aérobie, dont il faut connaître la stabilité avant d'en étudier l'efficacité.

Chapitre 5.
Etude des propriétés des nouveaux
composés en catalyse d'oxydation
aérobie

I. Essais de catalyse de l'oxydation aérobie de l'indane

Comme nous l'avons présenté dans le Chapitre 1, les composés analogues du *N*-hydroxyphthalimide synthétisés dans le cadre de ce travail ont pour objectif la catalyse de réactions d'oxydation aérobie. Leurs activités catalytiques doivent donc être évaluées.

Selon le savoir-faire du laboratoire, les analogues du NHPI sont testés dans des réactions d'oxydation aérobie de substrats activés, tels que des composés possédant des positions benzyliques secondaires. Ainsi, la réaction-test habituelle est celle de l'oxydation de l'indane en indanone (Schéma 5-1), en présence du catalyseur choisi (à 1 mol%), de CuCl en tant qu'initiateur (5 mol%), dans l'acétonitrile, sous une pression atmosphérique d'oxygène, à 35°C et pendant 6h. Selon le protocole dit « classique », celle-ci est réalisée sur une échelle de 1 mmol d'indane, à 0.1M dans l'acétonitrile et les rendements sont établis par analyse RMN du brut réactionnel après évaporation, en présence d'un étalon interne (CH₃I). Les résultats d'activités catalytiques de référence avec le NHPI et le NHTPPI sont rappelés ici :

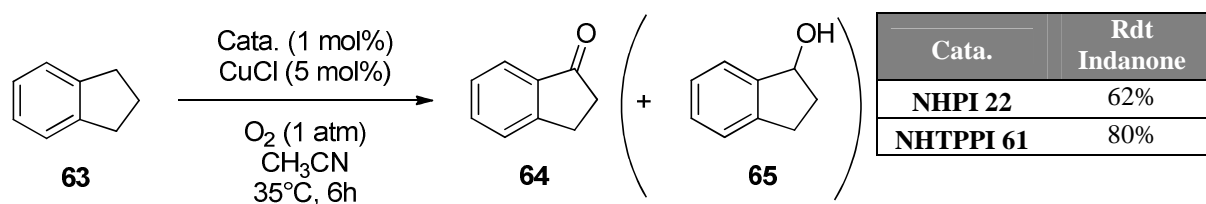


Schéma 5-1. Réaction-test : Oxydation aérobie de l'indane en indanone.

I.1. Premier criblage sur la réaction classique

Dans ces conditions, la plupart des analogues disilylés **129** et monosilylés **130** du NHPI a été utilisée comme catalyseurs de l'oxydation aérobie de l'indane. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5-1.

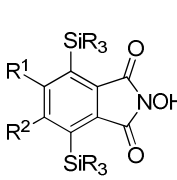
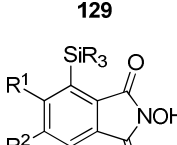
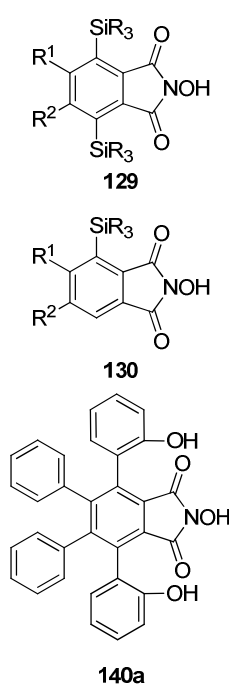
 129  130		Composé	R ¹	R ²	SiR ₃	Rdt indanone
	1	129a	H	H	bis-TMS	71%
	2	129b	Cl	Cl	bis-TMS	69%
	3	129c	CH=CH-CH=CH	bis-TMS	54%	
	4	129f	H	H	bis-TES	72%
	5	130a	H	H	mono-TMS	67%
	6	130b	Cl	Cl	mono-TMS	63%
	7	130e	H	CH ₃	mono-TMS	45%
	8	130f	H	H	mono-TES	54%
	9	130g	H	CH ₂ -TMS	mono-TMS	52%

Tableau 5-1. Résultats des essais d'oxydation aérobie de l'indane catalysée par les analogues silylés du NHPI, selon la réaction classique.

I.2. Second criblage : réaction à l'échelle micromolaire

Pour la même réaction d'oxydation aérobie de l'indane en indanone, une autre procédure a été mise en place au laboratoire pour l'évaluation des activités des catalyseurs. Celle-ci a lieu dans les mêmes proportions et les mêmes conditions de température et de temps, mais à l'échelle de 10 μ mol en indane, soit un volume de 100 μ L (concentration 0,1M dans l'acétonitrile). Cette fois-ci les flacons utilisés sont purgés à l'oxygène, puis scellés et 1 mL supplémentaire est enfin ajouté pour assurer une surpression suffisante pour la réaction d'oxydation (pour le protocole détaillé, voir Partie Expérimentale). Les rendements sont déterminés par analyse par chromatographie en phase gazeuse, en utilisant la tétralone comme étalon interne.

Tous les catalyseurs exceptés **130f**, **140b** et **140c** (problème de quantité ou de pureté des produits) ont été testés selon le protocole précédemment défini, les réactions étant stoppées après 6h à 35°C. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :



	Composé	R ¹	R ²	SiR ₃	Rdt indanone
1	NHPI 22	-	-	-	55%
2	129a	H	H	bis-TMS	63%
3	129b	Cl	Cl	bis-TMS	58%
4	129c	CH=CH-CH=CH		bis-TMS	55%
5	129d	H	OH	bis-TMS	1%
6	129f	H	H	bis-TES	58%
7	130a	H	H	mono-TMS	60%
8	130b	Cl	Cl	mono-TMS	52%
9	130c	CH=CH-CH=CH		mono-TMS	52%
10	130d	H	OH	mono-TMS	3%
11	130e	H	CH ₃	mono-TMS	55%
12	130g	H	CH ₂ -TMS	mono-TMS	58%
13	140a	-	-	-	20%

Tableau 5-2. Résultats des essais d'oxydation aérobie de l'indane catalysée par nos analogues du NHPI, selon la réaction à l'échelle micromolaire.

I.3. Analyse des résultats des premiers criblages

Même si les conditions utilisées sont identiques à l'exception de la quantité de matière, les deux protocoles donnent des résultats proches mais pas exactement identiques. Les rendements indiqués n'étant que des moyennes entre différentes expériences (au minimum 2 par catalyseur), il ne sera possible que de déterminer des tendances générales à partir de ces résultats.

Nous pouvons cependant retenir de ces données plusieurs enseignements :

➤ Les composés **129d** et **130d**, analogues silylés du NHPI comportant une fonction hydroxyle, présentent une très faible activité catalytique pour l'oxydation de l'indane (entrées 5 et 10 du Tableau 5-2). De même, seulement 20% d'indanone est formée grâce au catalyseur tétraaromatique **140a**, présentant quant à lui deux fonctions phénols. Ces mauvais résultats nous prouvent que les groupements phénols ne sont probablement pas compatibles avec les réactions d'oxydation, ayant lieu selon des processus radicalaires. Il est possible que des radicaux phénoxyles soient formés, au dépend des radicaux *N*-oxydes responsables de l'oxydation. On peut supposer que des activités similaires auraient été observées avec les composés diphenol-*N*-hydroxyphthalimides **140b** et **140c**.

➤ Tous les analogues silylés du NHPI, à l'exception de **129d** et **130d**, ont une activité significative en catalyse d'oxydation aérobie, les rendements en indanone

s'échelonnant entre 45% et 72%, soit du même ordre de grandeur que dans le cas de NHPI (55-62%), mais inférieurs au NHTPPI (80%).

➤ Pour une substitution du noyau phtalique (R^1 et R^2) donnée, le remplacement d'un analogue disilylé par le composé monosilylé se traduit par une chute de rendement en indanone de 5 à 10% (analogues **129** et **130** substitués **a,b,c** et **f**)

➤ Pour un motif silylé identique, la substitution du noyau phtalique sur les positions 4 et 5 a une influence peu significative sur le rendement (variations de quelques % seulement).

➤ Enfin, la comparaison des rendements obtenus avec les catalyseurs disilylés **129a** et **129f** (pas de substituants sur les positions 4 et 5) et le NHPI nous donne l'information la plus importante : la substitution du *N*-hydroxyphtalimide par deux groupements trialkylsilyles sur les positions 3 et 6 correspond à un gain maximum de 10% en rendement d'indanone.

I.4. Etude cinétique

Comme nous l'avons vu dans les expériences précédentes, la plupart des catalyseurs silylés préparés par notre méthodologie donnent lieu à des rendements d'oxydation aérobie de l'indane comparables à la réaction catalysée par le NHPI. Nous avons souhaité par la suite étendre cette comparaison à l'aspect cinétique de la réaction d'oxydation. En effet, grâce au second protocole faisant appel à une analyse du milieu réactionnel par chromatographie en phase gazeuse, il nous a été possible de réaliser un suivi cinétique des oxydations catalysées par certains de nos composés.

Pour cela nous avons sélectionné les composés présentant les rendements les plus élevés sur les premiers criblages : **129a**, **129b** et **129f**. L'évolution de la conversion de l'indane et du rendement en indanone au cours du temps sont ainsi obtenus pour ces derniers, ainsi que pour NHPI :

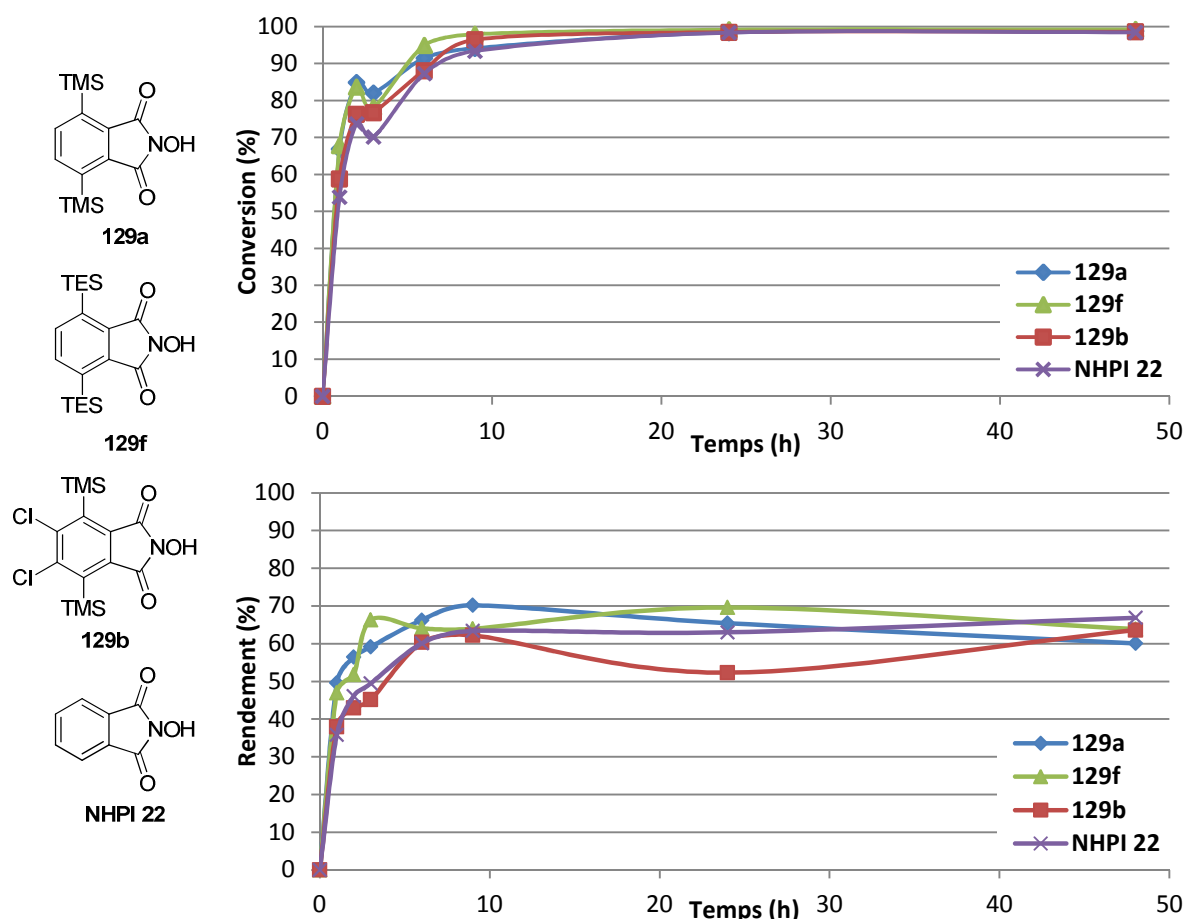


Figure 5-1. Evolutions de la conversion d'indane et de rendement en indanone en fonction du temps, avec les catalyseurs sélectionnés (1 mol%).

Abstraction faite de plusieurs points incongrus dus à des imprécisions de mesures et à la non répétition des expériences, ces courbes montrent la même évolution cinétique du système réactionnel au cours du temps, quel que soit le catalyseur employé. Dans ces conditions, on peut considérer la réaction terminée après 9h de réaction (conversion > 95% et très peu d'évolution du rendement).

Afin d'affiner ces résultats et de peut-être identifier une différence notable entre les catalyseurs silylés et le NHPI, nous avons ensuite fait le choix de se mettre dans des conditions moins favorables à l'oxydation aérobie de l'indane, en diminuant la charge catalytique. Les réactions sont alors effectuées avec seulement 0,2 mol% de catalyseur au lieu de 1 mol% précédemment, ainsi que 1 mol% de CuCl au lieu de 5 mol% auparavant (proportion catalyseur / initiateur conservée). Les résultats suivants sont obtenus :

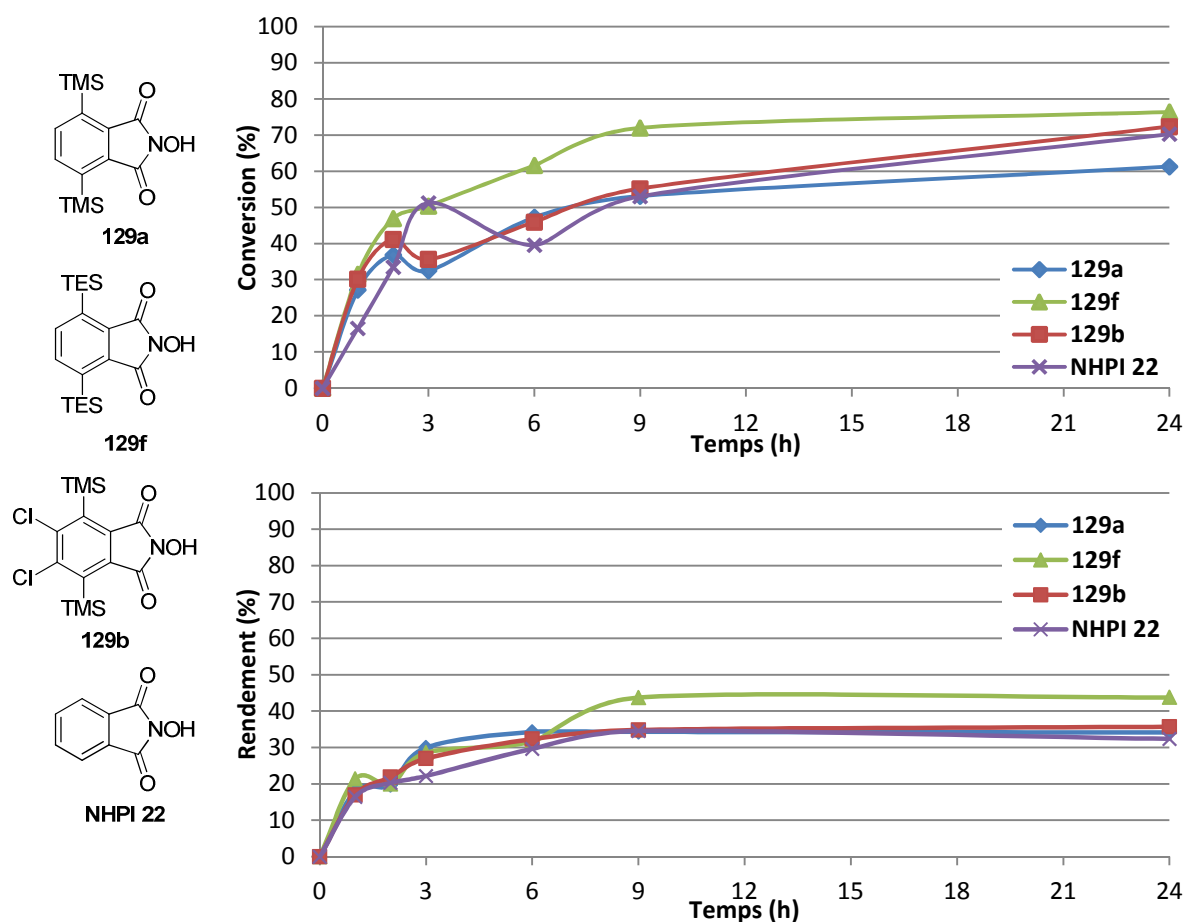


Figure 5-2. Evolutions de la conversion d'indane et de rendement en indanone en fonction du temps, avec les catalyseurs sélectionnés (0,2 mol%).

Les expériences réalisées avec seulement 0,2 mol% de catalyseur et 1 mol% de CuCl nous apprennent que la réaction d'oxydation aérobie de l'indane s'effectue plus lentement et ne permet pas d'obtenir une conversion complète de l'indane, et donc les rendements en indanone sont plus faibles qu'à 1 mol% de catalyseur. On remarque sur cette expérience que le catalyseur **129f** comportant deux groupements triéthylsilyles montre une conversion et un rendement quelque peu supérieur aux autres catalyseurs. Ce résultat serait à confirmer mais la différence reste faible et de peu d'intérêt sur cette réaction dont la conversion n'est pas totale.

D'une manière générale, il est difficile d'identifier un comportement particulier des catalyseurs silylés par rapport à NHPI d'un point de vue de la cinétique de la réaction d'oxydation aérobie de l'indane en indanone.

II. Essais de catalyse de l'oxydation aérobie du fluorène

Les réactions tests d'oxydation aérobie de l'indane ont montré des résultats divers quant aux activités catalytiques des composés préparés au cours de cette thèse. L'enseignement principal reste une augmentation du rendement en indanone d'une dizaine de % entre le NHPI et certains catalyseurs disilylés. Nous nous sommes donc intéressés à l'activité de ces meilleurs catalyseurs dans une autre réaction d'oxydation aérobie : celle du fluorène en fluorénone.

Même si les structures de l'indane et du fluorène sont a priori très proches, la position benzylique du fluorène sera plus difficile à oxyder que celle de l'indane à cause d'un effet désactivant du second noyau aromatique. Ainsi les résultats en catalyse d'oxydation aérobie pourraient être différents et apporter de nouveaux enseignements.

Nous procédons à la réaction d'oxydation du fluorène dans une machine automatisée (voir Partie Expérimentale) avec NHPI et **129a** comme catalyseurs à 1 mol%, ainsi que 5 mol% de CuCl, à l'échelle de 1 mmol du fluorène et à la concentration 0.5M dans l'acétonitrile. Les paramètres ayant été variés sont la pression de dioxygène et la température de réaction :

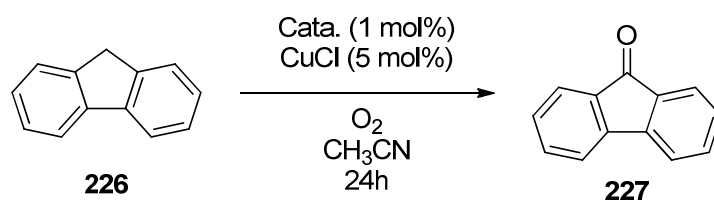


Schéma 5-2. Oxydation aérobie du fluorène.

Température	Catalyseur NHPI	Catalyseur 129a
35°C	51%	56%
50°C	32%	25%
65°C	50%	32%

Tableau 5-3. Conversion de fluorène après 24h sous 5 bars d'O₂, à 0.5M.

Température	Catalyseur NHPI	Catalyseur 129a
35°C	53%	57%
50°C	31%	33%
65°C	50%	35%

Tableau 5-4. Conversion de fluorène après 24h sous 10 bars d'O₂, à 0.5M.

Tout d'abord, ces expériences confirment que le fluorène est plus difficile à oxyder que l'indane puisque le fait d'opérer avec une pression de 5 ou 10 bars d'oxygène pendant 24h ne permet d'obtenir qu'une conversion partielle de l'ordre de 50% en fluorène.

On remarque ensuite que la pression d'oxygène n'a que peu d'influence sur la conversion en fluorène, les tableaux 5-3 et 5-4 étant quasiment identiques.

En ce qui concerne la température, des résultats étranges apparaissent étant donné que ce sont les réactions à la température intermédiaire de 50°C qui donnent les moins bonnes conversions. Le regain d'activité par le passage de 50 à 65°C semble difficile à expliquer.

En s'intéressant aux réactions réalisées à 35°C, on observe que les conversions de fluorène sont quelque peu supérieures avec le catalyseur disilylé **129a** qu'avec NHPI. Nous retrouvons donc le résultat précédemment noté pour l'oxydation aérobie de l'indane, mais cette différence reste minime, de l'ordre de quelques %.

Nous avons ensuite choisi de faire varier un autre paramètre : la concentration. En effet, l'activité catalytique peut être influencée par ce critère. Nous procédons donc à l'oxydation aérobie du fluorène comme précédemment, mais à 0.1M au lieu de 0.5M. On ne réalise que l'expérience à 35°C.

Pression	Catalyseur NHPI	Catalyseur 129a
5 bars	45%	70%
10 bars	47%	71%

Tableau 5-5. Conversion de fluorène après 24h à 35°C, à 0.1M.

Cette fois-ci on observe une nette différence sur les conversions obtenues : le catalyseur disilylé **129a** permet d'oxyder 25% de fluorène supplémentaire par rapport au NHPI après 24h à 35°C à la concentration de 0.1M.

Cela révèle une influence des groupements triméthylsilyles sur l'oxydation du fluorène et/ou les réactions secondaires de dégradation du catalyseur. Cependant en dehors de ces conditions particulières (0.1M) qu'il faudra approfondir dans d'autres travaux, les améliorations d'activité catalytique restent faibles par rapport au NHPI.

III. Conclusion

L'étude cinétique de dégradation des radicaux *N*-oxyles PINO et TPPINO (voir Chapitre 1, paragraphe IV.2.c) avait permis de supposer une influence de l'environnement stérique du site actif sur la stabilité du radical et donc de son activité catalytique. Les substituants trialkylsilyles ainsi situés semblent également favoriser l'activité catalytique à travers une stabilisation du radical *N*-oxyle grâce à leur apport en matière d'encombrement stérique.

Or nous ne remarquons pas de différence significative d'activité entre les catalyseurs **129a** (bis-TMS) et **129f** (bis-TES), prouvant une possible limitation de ce phénomène de stabilisation en fonction de l'encombrement stérique. De plus, les rendements en indanone restent inférieurs à celui obtenu avec le NHTPPI, ce qui montre que l'activité catalytique des analogues du NHPI en oxydation aérobie ne s'explique pas uniquement par des facteurs d'environnement stérique autour du site actif.

Certaines conditions de réactions (substrat, concentration...) ont montré une amélioration significative de l'activité de **129a** par rapport à NHPI. Des tests complémentaires d'oxydation aérobie sont à effectuer afin d'étendre l'étude du comportement de ces analogues silylés en oxydation aérobie.

Il nous faut enfin retenir que les analogues du NHPI **140a-c** obtenus par la voie de synthèse *via* cyclotrimérisation [2+2+2] comportent des fonctions phénols et ne semblent donc pas compatibles avec les mécanismes radicalaires nécessaires à l'oxydation aérobie. Une fonctionnalisation de ces groupements est donc à prévoir pour une évaluation significative de l'activité catalytique de ces analogues polysubstitués du NHTPPI.

Conclusion et perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, deux nouvelles méthodologies de synthèse ont été développées pour l'accès à des *N*-hydroxyphthalimides hautement substitués. Quinze analogues du NHPI ont ainsi été préparés, puis testés pour leur activité en tant que catalyseur d'oxydation aérobie, pour des résultats variés.

La première stratégie utilise la fonctionnalisation directe d'acides *ortho*-phthaliques par bis-*ortho*-lithiation / silylation, méthode innovante mise en place par nos soins, pour l'accès efficace à des anhydrides phthaliques disilylés diversement substitués. Ces derniers ont été rapidement convertis en *N*-hydroxyphthalimides correspondants, dont les résultats en catalyse d'oxydation aérobie sont riches en enseignements : la présence d'un groupe fonctionnel volumineux, tel qu'un trialkylsilyle, à proximité du site actif du catalyseur permet d'améliorer son activité, probablement à travers la limitation des réactions de dégradation du radical PINO. Cependant d'autres facteurs semblent nécessaires à l'activité catalytique puisque le NHTPPI reste plus efficace que ces analogues silylés du NHPI.

La seconde voie de synthèse a donc eu pour objectif l'accès à des *N*-hydroxyphthalimides tétraaromatiques. Pour cela, une réaction de cyclotrimérisation [2+2+2] totalement intramoléculaire a été développée : elle permet la transformation d'ène-diyne diesters en dilactones au squelette pentacyclique jamais rapporté. Malgré ses limitations en termes de rendements et de liberté structurale, cette étape clé est primordiale pour la construction du noyau phthalique substitué par 4 cycles aromatiques. A ce jour, seulement 3 analogues tétraarylés du NHPI ont été obtenus par cette méthode, mais les fonctions phénols ne semblent pas compatibles avec la catalyse d'oxydation aérobie. Un travail de diversification et de dérivatisation de ces composés est donc à prévoir.

Par ailleurs, deux isomères de diphénolphtalimides atropoisomériques ont pu être synthétisés sous forme énantiopure. Ceux-ci ont été extensivement étudiés pour leurs caractéristiques physico-chimiques et comparés à leurs homologues en séries naphthalénique et acénaphténiqne précédemment obtenus au laboratoire, mais des expériences complémentaires sont nécessaires à la confirmation des tendances aperçues.

Ces composés optiquement actifs sont des précurseurs de choix pour la préparation de catalyseurs chiraux, ils peuvent donc être valorisés *via* la fonctionnalisation des fonctions phénols. De nombreux analogues tétraaromatiques chiraux du NHPI seraient ainsi synthétisés, avec la promesse d'activités intéressantes en catalyse asymétrique d'oxydation aérobie.

Partie Expérimentale
-
Experimental Section

General

Commercially available reagents and solvents were used without purification unless otherwise specified. Tetrahydrofuran, toluene and ether were distilled over sodium-benzophenone; 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP), trimethylsilyl chloride (TMSCl), 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane (HMDS) and fumaryl chloride were distilled over CaH₂; triethylamine was distilled and stored over KOH; dichloromethane and methanol were dried and stored over 3Å molecular sieves. The acetonitrile used for the oxidation was obtained from Alfa Aesar and is of Supergradient HPLC grade (far UV), 99.9%.

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial Merck aluminum sheets of silica gel (60 F₂₅₄) and revealed under ultraviolet light (250 or 365 nm) and/or by treatment with solutions of phosphomolybdic acid in ethanol or potassium permanganate in water. Flash chromatography purifications were performed by column chromatography using Silica Gel 60 (40-60 mesh).

¹H NMR (300 or 400 MHz), ¹³C NMR (75 or 100 MHz) and ¹⁹F NMR (376 MHz) spectra were recorded on a Bruker Advance 300 spectrometer or a Bruker Advance 400 spectrometer. NMR spectra were calibrated as follow: for tubes in CDCl₃, calibration over CHCl₃ signal (δ = 7.26ppm for ¹H and 77.16ppm for ¹³C); for tubes in DMSO-d₆, calibration over DMSO signal (δ = 2.50ppm for ¹H and 39.52ppm for ¹³C); for ¹⁹F spectra, C₆F₆ is added as internal standard (1% in CDCl₃), calibrated at δ = -164.9ppm.

Melting points were obtained on a Buchi B-545 apparatus using a heating rate of 5°C/min and are uncorrected. IR spectra were recorded using a Nicolet iS10 FT-IR spectrometer along with ATR (Attenuated Total Reflexion) apparatus. Low Resolution Mass Spectra (MS) were obtained on an Esquire 3000+ Bruker Daltonics spectrometer (DCI using methane and ammonia as ionization gases or ESI). High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on an Orbitrap apparatus (ESI), all samples being dissolved in MeOH. Elemental analyses were performed by the analytical service of the Département de Chimie Moléculaire. Gas chromatography was performed on a Shimadzu GC-14B apparatus, using an apolar SGE BPX-5 column (30m length, 0.25mm diameter) and a FID detector. Chiral HPLC were performed on a Waters Delta 600 system, using a Chiralpak AS column and a Waters 2996 UV detector.

Chapter 2

Bis-*ortho*-silylation of phthalic acid¹⁴¹

Distilled TMP (1.01 mL, 6 mmol) in distilled THF (5 mL) was treated with *n*BuLi (6 mmol, 2.5 M hexanes solution) at -78°C under argon, then allowed to warm up to 0°C, kept under stirring at 0°C for 10 minutes and cooled back to -78°C. Distilled TMSCl (1.27 mL, 10 mmol) was then added to the solution, followed by a solution of *ortho*-phthalic acid (1 mmol) in THF (3 mL). The reaction mixture was stirred at -78°C under argon for 1 hour before being allowed to warm up to room temperature, and stirred for another hour at room temperature. After quenching with MeOH (3 mL), volatiles were removed under vacuum. The solid mixture was then dissolved in water (10 mL). The basic aqueous layer (pH = 9) was washed with ethyl acetate (2 x 20 mL), acidified with HCl 1N until pH = 1, then extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, and then evaporated to afford the crude material (off-white powder) consisting of a mixture of di-acid and anhydride products. To perform complete dehydration of the acid product, toluene (10 mL) was added and directly evaporated under vacuum. This operation was repeated (typically 2 times) until disappearance of the acid form (monitored by IR spectroscopy, characteristic absorption bands at ca. 3000 cm⁻¹ (broad) and 1700 cm⁻¹). The product was finally purified by flash chromatography with a pentane / ethyl acetate 98:2 eluant to give the desired product.

4,7-Bis(trimethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **117**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.92 (s, 2H), 0.41 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.7 (C), 142.9 (C), 140.4 (CH), 135.9 (C), -1.5 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3056, 2951, 2901, 1846, 1809, 1769, 1246, 1218, 1156, 911, 826, 743.

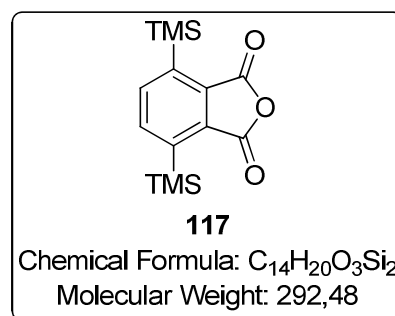
MS (DCI methane), m/z 277 ([M+H-16]⁺, 100), 321 ([M+C₂H₅]⁺, 14).

Elem. Anal. Calculated for C₁₄H₂₀O₃Si₂: C 57.50, H 6.85; **found**: C 57.47, H 6.81.

m.p. 95-96°C.

White solid.

Yield = 63%.



5,6-Dichloro-4,7-bis(trimethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **120b**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 0.52 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.4 (C), 147.6 (C), 144.7 (C), 135.7 (C), 2.1 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2997, 2954, 2899, 1845, 1774, 1246, 1194, 1157, 838.

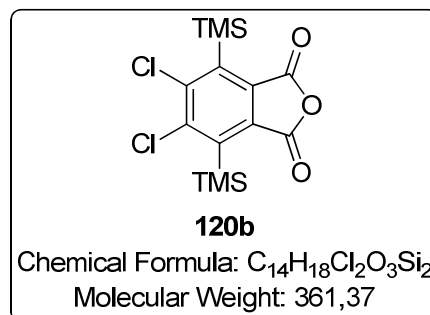
MS (DCI methane), m/z 345 ([M+H-16]⁺, {³⁵Cl, ³⁵Cl}, 100), 347 ([M+H-16]⁺, {³⁷Cl, ³⁵Cl}, 67), 349 ([M+H-16]⁺, {³⁷Cl, ³⁷Cl}, 15), 388 ([M+C₂H₅]⁺, {³⁵Cl, ³⁵Cl}, 8), 390 ([M+C₂H₅]⁺, {³⁷Cl, ³⁵Cl}, 5).

m.p. 72-73°C.

Elem. Anal. Calculated for C₁₄H₁₈Cl₂O₃Si₂: C 46.53, H 5.02; **found**: C 46.50, H 5.03.

White solid.

Yield = 92%.



4,9-Bis(trimethylsilyl)naphtho[2,3-c]furan-1,3-dione **120c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.51-8.54 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 0.62 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.2 (C), 147.9 (C), 140.1 (C), 132.2 (C), 131.5 (CH), 128.5 (CH), 2.4 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2954, 2903, 1827, 1811, 1767, 1246, 835.

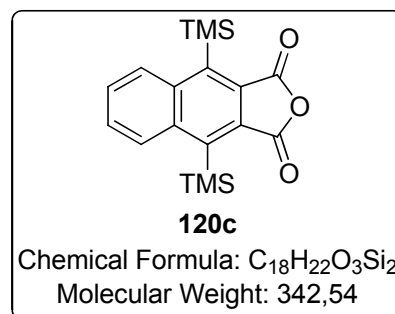
MS (DCI methane), m/z 327 ([M+H-16]⁺, 100), 371 ([M+C₂H₅]⁺, 12).

m.p. 139-140°C.

HRMS (ESI), Calculated for C₁₉H₂₆O₄NaSi₂ (M+MeOH+Na⁺): 397.12618; **found**: 397.12667.

Off-white solid.

Yield = 10%.



5-Hydroxy-4,7-bis(trimethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **120d**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.22 (s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 0.49 (s, 9H), 0.39 (s, 9H).

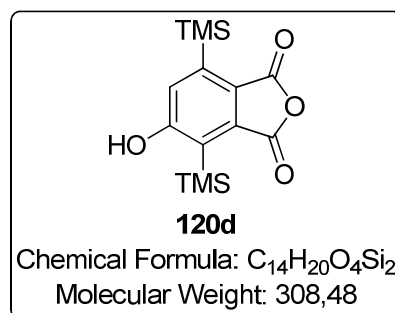
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.1 (C), 164.5 (C), 164.0 (C), 145.8 (C), 139.6 (C), 128.6 (C), 125.6 (C), 128.7 (CH), 0.8 (CH₃), -1.6 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3440, 2955, 2901, 1839, 1742, 1249, 835.

MS (DCI methane), m/z 293 ([M+H-16]⁺, 100), 337 ([M+C₂H₅]⁺, 12).

m.p. 139-140°C.

HRMS (ESI), Calculated for C₁₄H₂₀O₄NaSi₂ (M+Na⁺): 331.07923; **found**: 331.07956.



White solid.

Yield = 60%.

4-(Trimethylsilyl)-6-((trimethylsilyl)methyl)isobenzofuran-1,3-dione **122**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.55 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 0.40 (s, 9H), 0.03 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.2 (C), 164.1 (C), 150.0 (C), 142.6 (C), 141.4 (CH), 132.4 (C), 131.4 (C), 124.4 (CH), 29.1 (CH₂), -1.4 (CH₃), -1.9 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2956, 2898, 1831, 1771, 1244, 839.

MS (DCI methane), m/z 291 ([M+H-16]⁺, 100), 309 ([M+H+2]⁺, 25), 335 ([M+C₂H₅]⁺, 15).

MS (ESI positive), m/z 291 ([M+H-16]⁺, 100), 307 ([M+H]⁺, 35).

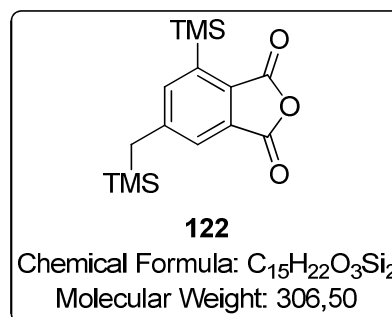
MS (ESI negative), m/z 233 ([M-73]⁻ {-SiMe₃}, 100).

m.p. 87–88°C.

HRMS (ESI), Calculated for C₁₆H₂₆O₄NaSi₂ (M+MeOH+Na⁺): 361.12618; **found** 361.12650.

White solid.

Yield = 36%.



4,7-Bis(triethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **123a**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.89 (s, 2H), 0.90-1.10 (m, 30H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.7 (C), 141.4 (CH), 140.7 (C), 136.6 (C), 7.6 (CH₂), 2.8 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2953, 2933, 2872, 1839, 1770, 1418, 1316, 1215, 1161, 901, 706.

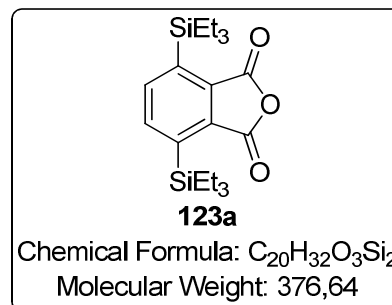
MS (DCI methane), m/z 347 ([M+H-30]⁺, 100), 405 ([M+C₂H₅]⁺, 16).

m.p. 88-89°C.

Elem. Anal. Calculated for C₂₀H₃₂O₃Si₂: C 63.78, H 8.56; **found**: C 63.66, H 8.91.

White solid.

Yield = 60%.

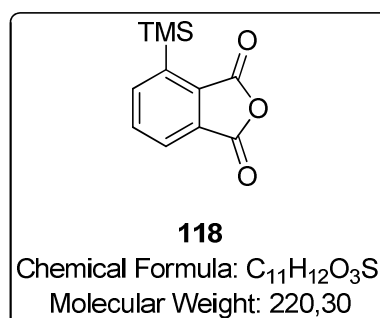


4-(Trimethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **118**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.97-8.03 (m, 2H), 7.81 (t, 7.5Hz, 1H), 0.43 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.1 (C), 163.6 (C), 143.4 (C), 141.9 (CH), 135.8 (C), 134.7 (CH), 131.7 (C), 125.9 (CH), -1.5 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2965, 2904, 1845, 1809, 1769, 1265, 1212, 826, 726.



MS (ESI), m/z 205 ($[M+H-16]^+$, 100), 223 ($[M+H+2]^+$, 12).

m.p. 103-104°C.

HRMS (ESI), Calculated for $C_{12}H_{16}O_4NaSi$ ($M+MeOH+Na^+$): 275.07101; **found:** 275.07137.

White solid.

4-(Trimethylsilyl)naphtho[2,3-c]furan-1,3-dione **121c**

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.59-8.64 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ 163.9 (C), 163.6 (C), 147.4 (C), 141.1 (C), 135.3 (C), 132.2 (C), 131.5 (CH), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 126.3 (C), 2,45 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm^{-1}) 3069, 2955, 2904, 1830, 1806, 1768, 1248, 836.

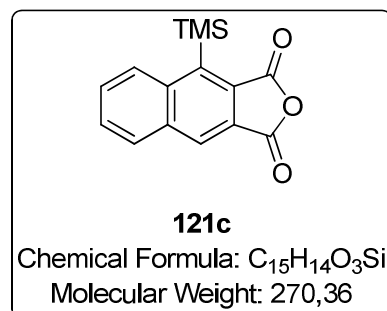
MS (DCI methane), m/z 255 ($[M+H-16]^+$, 100), 299 ($[M+C_2H_5]^+$, 14).

m.p. 146-147°C.

Elem. Anal. Calculated for $C_{15}H_{14}O_3Si$: C 66.64, H 5.22; **found** C 66.72, H 5.35.

White solid.

Yield = 23%.



6-methyl-4-(trimethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **121e**

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.40 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ 164.0 (C), 163.8 (C), 146.2 (C), 142.9 (C), 142.8 (CH), 133.1 (C), 132.2 (C), 126.1 (CH), 22.2 (CH₃), -1.5 (CH₃).

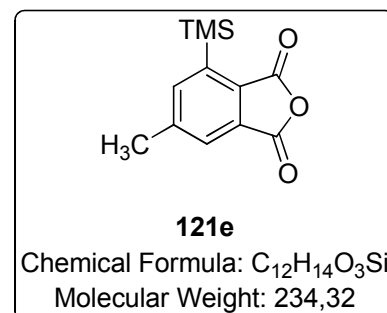
IR (ATR), ν (cm^{-1}) 2958, 2904, 1831, 1771, 1246, 1230, 1208, 893, 869, 846, 818.

MS (ESI neg), m/z 219 ($[M+H-16]^+$, 100), 236 ($[M+H-2]^+$, 36), 263 ($[M+C_2H_5]^+$, 10).

m.p. 115.7-115.8°C.

Elem. Anal. Calculated C 61.51, H 6.02; **found** C 61.37, H 6.24.

White solid.

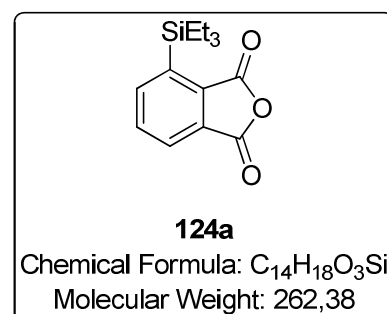


4-(Triethylsilyl)isobenzofuran-1,3-dione **124a**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ 7.96-8.02 (m, 2H), 7.81 (t, 7.5Hz, 1H), 0.89-1.17 (m, 15H).

MS (DCI methane), m/z 233 ($[M+H-30]^+$, 100).

White solid.



Preparation of phthalic silylester

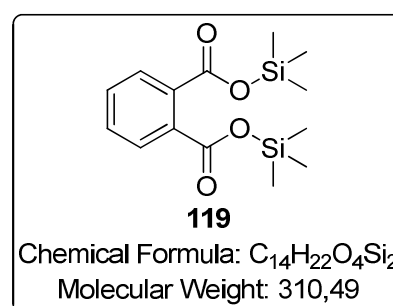
According to Bruynes procedure,¹³⁷ *o*-phthalic acid **96** (166 mg, 1 mmol) was refluxed (125°C) with distilled HMDS (251 μ L, 1.2 mmol) and a catalytic amount of saccharin (4 mg, 0.02 mmol) under argon for 1 hour. Excess HMDS and volatile by-products were then removed under vacuum. The air and moisture-sensitive product (310 mg, 100%) had to be kept under argon and quickly used in the bis-*ortho*-silylation reaction.

Bis(trimethylsilyl) phthalate **119**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.68–7.71 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 2H), 0.39 (s, 18H).

White solid.

No more analysis have been performed as the product is air and moisture-sensitive.



Conversion of anhydride to *N*-hydroxyimide¹⁴¹

➤ Procedure A:

Silylated phthalic anhydride (0.5 mmol), triethylamine (70 μ L, 0.5 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (34.7 mg, 0.5 mmol) were mixed in EtOH (5 mL) then refluxed for 30 min (monitored by TLC, appearance of an intense yellow spot corresponding to the product, more polar than the starting material). The reaction mixture was then concentrated to a yellow oil. Water (15 mL) was added, and the heterogeneous mixture filtered. The oily solid was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL), then evaporated to give a white powder. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂ / ethyl acetate 95:5) afforded the product.

➤ Procedure B:

Silylated phthalic anhydride (0.5 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (52.1 mg, 0.75 mmol) were mixed in pyridine (5 mL) then refluxed for 2h (monitored by TLC, appearance of an intense yellow spot corresponding to the product, more polar than the starting material). Toluene (10 mL) was added to help evaporation of the pyridine. The residue was dissolved in diethyl ether (20 mL), washed with HCl 1N (2x 15 mL), brine, dried over sodium sulfate and evaporated to give an off-white crude powder. Purification by flash chromatography (CH₂Cl₂ / ethyl acetate 95:5) afforded the product.

2-Hydroxy-4,7-bis(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **129a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.74 (s, 2H), 0.31 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.6 (C), 140.8 (C), 139.0 (CH), 133.5 (C), -1.2 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3173, 2953, 2900, 1708, 1246, 1166, 1107, 1008, 832, 734.

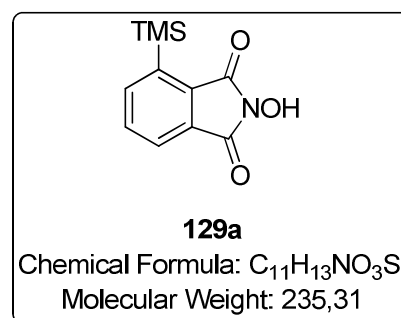
MS (ESI neg), m/z 306 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 179-180°C.

Elem. Anal. Calculated for C₁₄H₂₁NO₃Si₂: C 54.69, H 6.89, N 4.56; **found**: C 54.66, H 6.99, N 4.43.

White solid.

Yield = 78% (procedure A).



5,6-Dichloro-2-hydroxy-4,7-bis(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **129b**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 6.94 (br s, 1H), 0.48 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.6 (C), 145.7 (C), 143.3 (C), 133.5 (C), 2.4 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3238, 2968, 2889, 1781, 1714, 1500, 1251, 1160, 1009, 842.

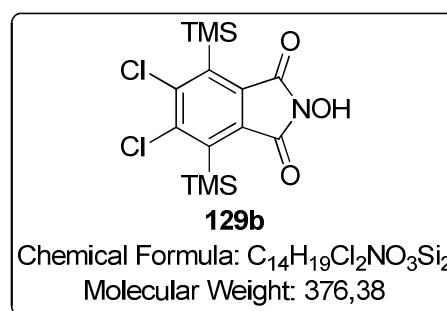
MS (ESI neg), m/z 374 ([M-H]⁻, {³⁵Cl, ³⁵Cl}, 100), 376 ([M-H]⁻, {³⁷Cl, ³⁵Cl}, 70), 378 ([M-H]⁻, {³⁷Cl, ³⁷Cl}, 12).

m.p. 154-156°C.

HRMS (ESI), Calculated for C₁₄H₁₉NO₃Cl₂NaSi₂ (M+Na⁺): 398.01727; **found**: 398.01757.

White solid.

Yield = 24% (procedure A).



2-Hydroxy-4,9-bis(trimethylsilyl)-1H-benzo[f]isoindole-1,3(2H)-dione **129c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.37-8.41 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 0.55 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 165.3 (C), 145.1 (C), 139.3 (C), 131.0 (C), 131.3 (CH), 127.7 (CH), 2.7 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3135, 2955, 1769, 1700, 1514, 1249, 1147, 1020, 839.

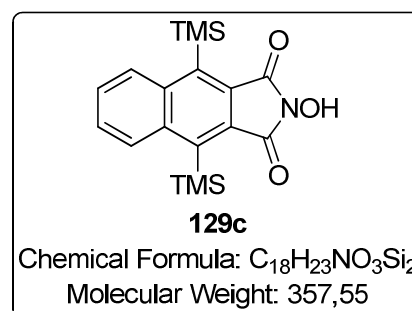
MS (ESI neg), m/z 356.0 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 201-202°C.

Elem. Anal. Calculated for C₁₈H₂₃NO₃Si₂: C 60.46, H 6.48, N 3.92; **found** C 60.19, H 6.78, N 3.83.

White solid.

Yield = 83% (procedure B).



2,5-Dihydroxy-4,7-bis(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **129d**

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 7.15 (s, 1H), 0.38 (s, 9H), 0.34 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD), δ 168.4 (C), 167.6 (C), 167.3 (C), 143.2 (C), 138.5 (C), 126.6 (C), 125.8 (C), 125.6 (CH), 1.5 (CH₃), -1.2 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3456, 3169, 2956, 1770, 1701, 1245, 828.

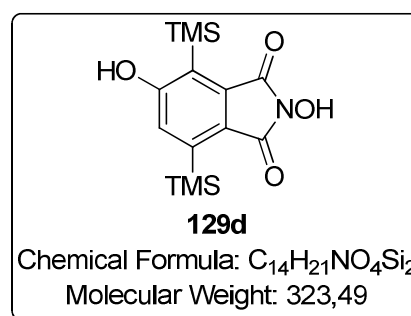
MS (ESI neg), m/z 321.9 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 192-193°C.

HRMS (ESI), Calculated for C₁₄H₂₁NO₄NaSi₂ (M+Na⁺): 346.09013; **found** 346.09034.

Yellow solid.

Yield = 46% (procedure B).

2-Hydroxy-4-(trimethylsilyl)-6-((trimethylsilyl)methyl)isoindoline-1,3-dione **130g**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.41 (d, 1.8Hz, 1H), 7.38 (d, 1.8Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 0.30 (s, 9H), 0.00 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.5 (C), 165.7 (C), 148.0 (C), 140.4 (C), 129.9 (C), 128.9 (C), 139.3 (CH), 123.2 (CH), 28.9 (CH₂), -1.3 (CH₃), -1.9 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3221, 2953, 2895, 1778, 1714, 1245, 1145, 1012, 838, 822.

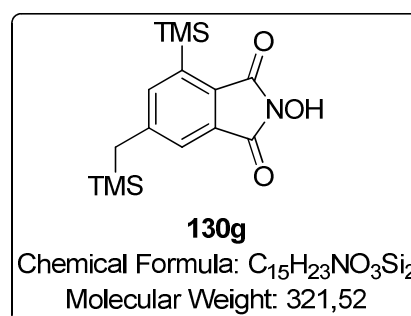
MS (ESI neg), m/z 231 ([M-SiMe₃-H-16]⁻, 100), 248 ([M-SiMe₃]⁻, 35), 320 ([M-H]⁻, 35).

m.p. 130-131°C.

Elem. Anal. Calculated for C₁₅H₂₃NO₃Si₂: C 56.03, H 7.21, N 4.36; **found** C 56.36, H 7.04, N 4.30.

White solid.

Yield = 59% (procedure B).

2-Hydroxy-4,7-bis(triethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **129f**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.71 (s, 2H), 0.80-0.98 (m, 30H).

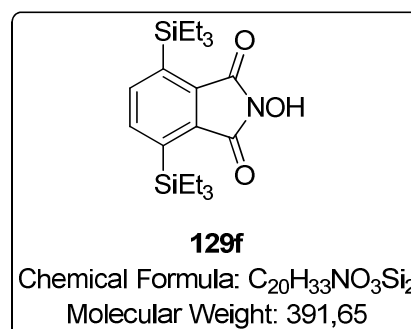
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.4 (C), 139.9 (CH), 138.3 (C), 134.1 (C), 7.6 (CH₂), 3.0 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3139, 2951, 2907, 2872, 1784, 1763, 1707, 1148, 1000, 721.

MS (ESI neg), m/z 390 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 129-130°C.

Elem. Anal. Calculated for C₂₀H₃₃NO₃Si₂: C 61.33, H 8.49, N 3.58; **found** C 61.26, H 8.55, N 3.42.



White solid.

Yield = 38% (procedure B).

2-hydroxy-4-(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **130a**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.83 (m, 2H), 7.66 (t, 7.5Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 0.39 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.2 (C), 165.4 (C), 140.8 (C), 140.3 (CH), 133.2 (CH), 133.1 (C), 129.2 (C), 124.0 (CH), -1.3 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3166 (br), 2957, 2882, 1789, 1764, 1712, 1689, 1505, 1390, 1242, 1120, 990, 840, 715.

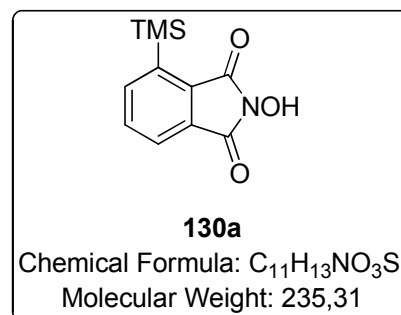
MS (ESI neg), m/z 234 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 129-130°C.

Elem. Anal. Calculated C 56.15, H 5.57, N 5.95; **found** C 56.16, H 5.63, N 6.00.

Yellow solid.

Yield = 60% (procedure B).



2-hydroxy-4-(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **130b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.92 (s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 0.52 (s, 9H).

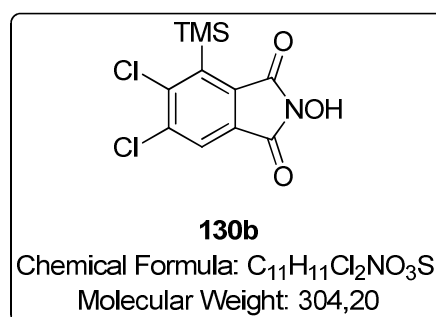
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.3 (C), 163.0 (C), 145.2 (c), 143.7 (C), 140.0 (C), 132.8 (C), 128.8 (C), 126.0 (CH), 2.4 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3168 (br), 2980, 2857, 1790, 1717, 1505, 1338, 1246, 1188, 1145, 1125, 1002, 846.

MS (ESI neg), m/z 302 ([M-H]⁻, {³⁵Cl, ³⁵Cl}, 100), 304 ([M-H]⁻, {³⁷Cl, ³⁵Cl}, 70).

m.p. 138-139°C.

Yellow solid.



2-Hydroxy-4-(trimethylsilyl)-1H-benzo[f]isoindole-1,3(2H)-dione **130c**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 8.47-8.50 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 0.56 (s, 9H).

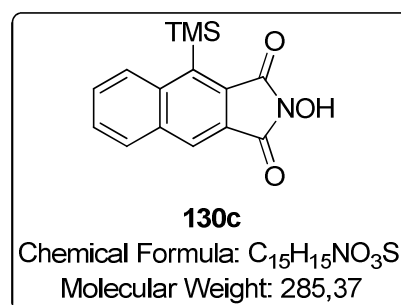
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 165.5 (C), 164.2 (C), 144.6 (C), 140.2 (C), 134.6 (C), 130.7 (C), 124.9 (C), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 128.8 (2 CH), 126.8 (CH), 2.8 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3286, 2925, 1777, 1709, 1241, 1142, 844.

MS (ESI neg), m/z 283.9 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 219-220°C.

Elem. Anal. Calculated for C₁₅H₁₅NO₃Si: C 63.13, H 5.30, N 4.91; **found** C 63.10, H 5.58, N 4.96.



White solid.

Yield = 85% (procedure B).

2,6-dihydroxy-4-(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **130d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.21 (d, 2.5Hz, 1H), 7.13 (d, 2.5Hz, 1H), 0.36 (s, 9H).

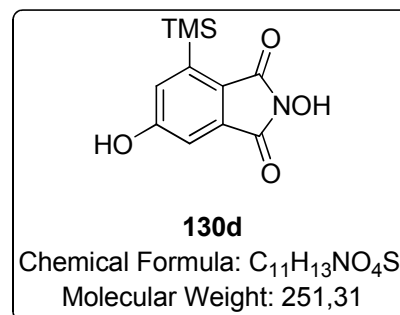
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 167.2 (C), 166.3 (C), 163.7 (C), 143.4 (C), 133.8 (C), 126.8 (CH), 12.6 (C), 113.3 (CH), -1.3 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3196 (br), 2952, 1771, 1704, 1386, 1242, 843, 824.

MS (ESI neg), m/z 250 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 185-186°C.

White solid.



2-hydroxy-6-methyl-4-(trimethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **130e**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 8.70 (br s, 1H), 7.58 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.32 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.2 (C), 165.5 (C), 144.3 (C), 140.8 (CH), 140.7 (C), 130.5 (C), 129.7 (C), 124.6 (CH), 22.2 (CH₃), -1.3 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3296 (br), 2952, 2901, 1782, 1704, 1418, 1242, 1176, 1124, 1013, 847, 813.

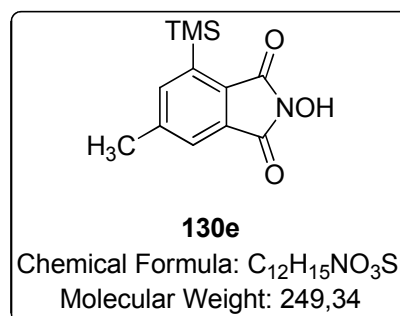
MS (ESI neg), m/z 248 ([M-H]⁻, 100).

m.p. 156-158°C.

Elem. Anal. Calculated C 57.8, H 6.06, N 5.62; **found** C 57.93, H 6.17, N 5.54.

White solid.

Yield = 80% (procedure B).



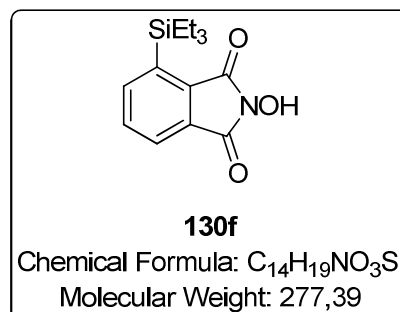
2-hydroxy-4-(triethylsilyl)isoindoline-1,3-dione **130f**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.77–7.84 (m, 2H), 7.64 (t, 7.5Hz, 1H), 0.82-0.99 (m, 15H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 166.0 (C), 164.9 (C), 141.4 (CH), 138.6 (C), 133.7 (C), 133.1 (CH), 129.5 (C), 123.9 (CH), 7.6 (CH₃), 3.0 (CH₂).

White solid.

Yield = 38% (procedure B).



Chapter 3

Sonogashira coupling

➤ Procedure A (adapted from Mori¹⁷⁴):

To a stirred solution of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7 mg, 0.01 mmol), CuI (3.8 mg, 0.02 mmol) and aryl iodide (1 mmol) in 5 mL of distilled THF was added the corresponding acetylene (1.2 eq) at room temperature under argon. A 0.5 M solution of aqueous ammonia (4 mL, 2 mmol) was then added dropwise and stirring was continued at room temperature and under argon, until completion of the reaction (monitored by TLC). Two phases of the resulting mixture were separated and the aqueous layer was extracted thrice with diethyl ether. The combined organic layer was concentrated under reduced pressure to leave a crude solid, which was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5 to 90:10) to furnish the coupling product.

➤ Procedure B (classical procedure):

To a stirred solution of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7 mg, 0.01 mmol), CuI (3.8 mg, 0.02 mmol), and aryl iodide (1 mmol) in 5 mL of distilled toluene was added triethylamine (140 μL , 1 mmol), at room temperature under argon, followed by the corresponding acetylene (1.2 eq). The reaction medium was stirred at room temperature and under argon, until completion of the reaction (monitored by TLC). After filtration to remove triethylamine salts and several washes with diethyl ether, the filtrate was concentrated under reduced pressure to leave a crude solid, which was purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 95:5 to 90:10) to furnish the coupling product.

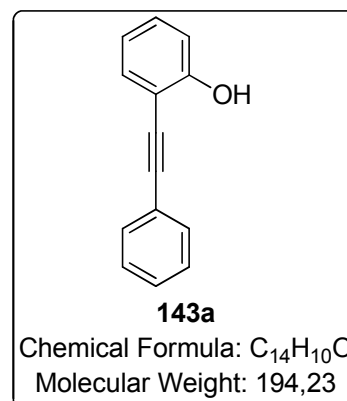
2-(phenylethynyl)phenol **143a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 7.55 (m, 2H), 7.43 (dd, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.28 (dt, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 6.99 (dd, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 6.92 (dt, 1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 5.84 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ 156.7 (C), 131.82 (CH), 131.76 (CH), 130.6 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 122.5 (C), 120.6 (CH), 114.9 (CH), 109.8 (C), 96.5 (C), 83.2 (C).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁰

Dark solid.



²⁰⁰ Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H., *Tetrahedron* **1994**, 50, 11803–11812.

Yield = 95% (Procedure A, 5h of reaction).

2-(trimethylsilylethynyl)phenol **192a**

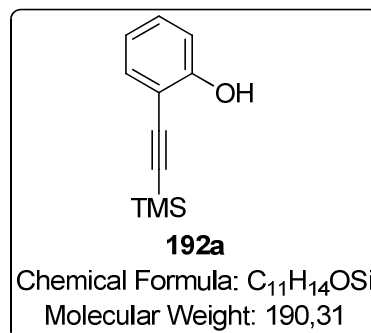
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.34 (dd, 1.2Hz, 7.6Hz, 1H), 7.25 (t, 7.6Hz, 1H), 6.94 (d, 7.6Hz, 1H), 6.85 (t, 7.6Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 0.28 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 157.2 (C), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 120.4 (CH), 114.7 (CH), 109.7 (C), 102.5 (C), 99.1 (C), 0.1 (CH₃).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.^{186e}

Dark solid.

Yield = 79% (Procedure A, 2.5h of reaction), 95% (Procedure B, 5h of reaction).



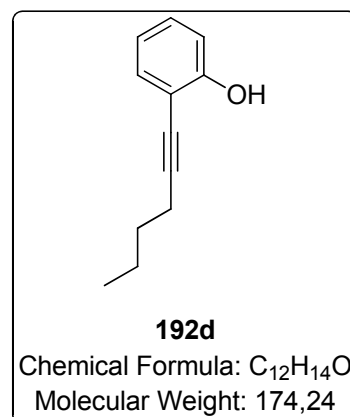
2-(hex-1-yn-1-yl)phenol **192d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.29 (dd, 1.5Hz, 7.6Hz, 1H), 7.20 (dt, 1.5Hz, 7.8Hz, 1H), 6.92 (d, 7.8Hz, 1H), 6.84 (dt, 0.8Hz, 7.6Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.49 (t, 7.4Hz, 2H), 1.63 (qt, 7.4Hz, 2H), 1.50 (qt, 7.4Hz, 2H), 0.96 (t, 7.4Hz, 3H).

This analysis corresponds to the previously reported in the literature for this compound.²⁰⁰

Brown oil.

Yield = 52% (Procedure B, 5h of reaction).



(2-(phenylethynyl)phenyl)methanol **196a**

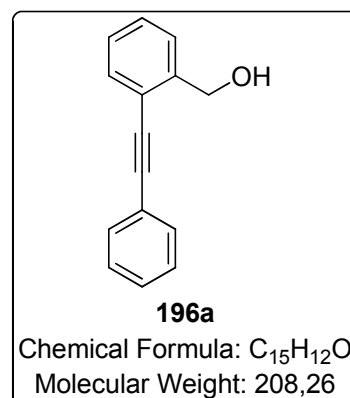
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.52-7.57 (m, 3H), 7.48 (d, 7.9Hz, 1H), 7.33-7.4 (m, 4H), 7.29 (dt, 1Hz, 7.6Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.12 (br s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 142.7 (C), 132.2 (CH), 131.6 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 123.0 (C), 121.3 (C), 94.3 (C), 86.9 (C), 64.0 (CH₂).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰¹

Brown solid.

Yield = 55% (90% brsm, procedure B, 5h of reaction).



²⁰¹ Mancuso, R.; Mehta, S.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Jenks, W. S.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 897–901.

2-(phenylethynyl)aniline **196b**

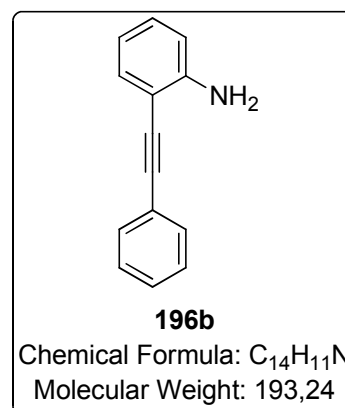
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.14 (dt, 1.5Hz, 7.7Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.27 (br s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 147.9 (C), 132.2 (CH), 131.5 (CH), 129.8 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 123.4 (C), 118.0 (CH), 114.4 (CH), 107.9 (C), 94.8 (C), 86.0 (C).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁰

Dark solid.

Yield = 74% (87% brsm) (Procedure A, 3h of reaction).

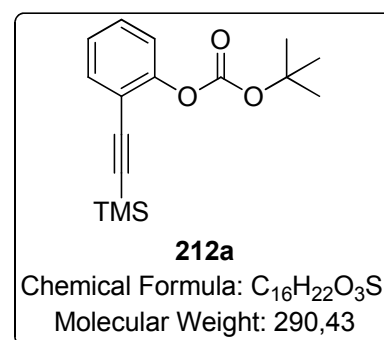


tert-butyl (2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl) carbonate **212a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.50 (dd, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.2 (dt, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.18 (dt, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.13 (dd, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 0.25 (s, 9H).

Yellow oil.

Yield = 95% (Procedure B, 6h of reaction).



((2-(methoxymethoxy)phenyl)ethynyl)trimethylsilane **212b**

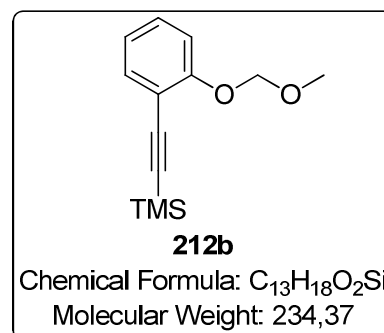
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.43 (dd, 2Hz, 7.6Hz, 1H), 7.25 (dt, 1.2Hz, 7.6Hz, 1H), 7.07 (d, 7.6Hz, 1H), 6.9 (dt, 1.2Hz, 7.6Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 158.3 (C), 134.1 (CH), 130.0 (CH), 122.1 (CH), 115.9 (CH), 114.3 (C), 101.4 (C), 98.6 (C), 95.4 (CH₂), 56.4 (CH₃), 0.2 (CH₃).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰²

Orange liquid.

Yield = 52% (Procedure B, 4h of reaction).



²⁰² Boyer, A.; Isono, N.; Lackner, S.; Lautens, M., *Tetrahedron* **2010**, 66, 6468–6482.

1-(methoxymethoxy)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene **214d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.48 (m, 3H), 7.26 (dt, 1.6Hz, 7.8Hz, 1H), 7.13 (d, 8.1Hz, 1H), 6.99 (t, 7.5Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 159.7 (C), 157.7 (C), 133.5 (CH), 133.2 (CH), 129.4 (CH), 122.1 (CH), 115.9 (C), 115.7 (CH), 114.5 (C), 114.1 (CH), 95.6 (CH₂), 93.4 (C), 84.5 (C), 56.4 (CH₃), 55.4 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2996, 2952, 2930, 2898, 2835, 2214, 1606, 1510, 1487, 1287, 1246, 1232, 1153, 1078, 988.

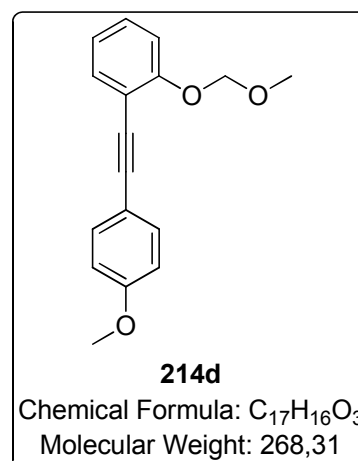
MS (DCI pos), m/z 237 ([M-OMe]⁺, 100), 238 ([M-OMe+H]⁺, 20), 268 ([M]⁺, 12), 269 ([M+H]⁺, 9).

m.p. 51-52°C.

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.^{186e}

Brown oil.

Yield = 52% (Procedure B, 5 h of reaction).

1-(methoxymethoxy)-2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)benzene **214e**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.64 (d, 7.6Hz, 2H), 7.60 (d, 7.6Hz, 2H), 7.51 (dd, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.32 (dt, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.16 (d, 7.6Hz, 1H), 7.02 (dt, 1.2Hz, 7.6Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.56 (s, 3H).

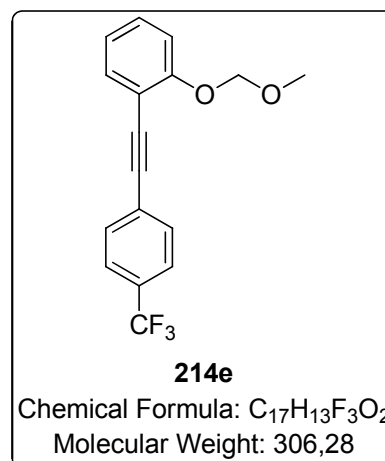
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 158.1 (C), 133.7 (CH), 131.9 (CH), 130.4 (CH), 127.9 (qt, 32Hz (²J_{C-F}), C), 127.6 (C), 125.3 (qt, 3.7Hz (³J_{C-F}), CH), 124.1 (qt, 270Hz (¹J_{C-F}), C), 122.1 (CH), 115.5 (CH), 113.4 (C), 95.3 (CH₂), 92.0 (C), 8.4 (C), 56.4 (CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -62.8 (s, 3F).

MS (DCI pos), m/z 287 ([M-F]⁺, 100), 275 ([M-29]⁺, 72), 307 ([M+H]⁺, 20), 306 ([M]⁺, 18).

Yellow oil.

Yield = 77% (procedure B, using 4-bromobenzotrifluoride, reaction at 60°C for 16h).



1,2,3,4,5-pentafluoro-6-((2-(methoxymethoxy)phenyl)ethynyl)benzene **214f**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.53 (dd, 1.6Hz, 7.7Hz, 1H), 7.36 (dt, 1.6Hz, 7.9Hz, 1H), 7.15 (d, 7.4Hz, 1H), 7.03 (t, 7.4Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.55 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 158.3 (C), 135-150 (m, C),²⁰³ 133.8 (CH), 131.3 (CH), 122.1 (CH), 115.4 (CH), 112.5 (C), 98.4 (m, C), 95.1 (CH₂), 56.5 (CH₃).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -139.2 (dd, 7.4Hz, 21.4Hz, 2F), -156.4 (t, 20.7Hz, 1F), -165.3 (m, 2H).

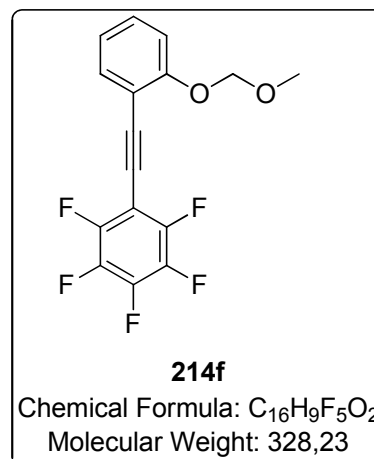
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 2971, 2905, 2851, 2224, 1520, 1497, 1457, 1154, 1079, 983, 962, 924, 751.

MS (ESI pos), m/z 351 ([M+Na]⁺, 100).

m.p. 77-78°C.

White solid.

Yield = 24% (procedure B, using bromopentafluorobenzene, reaction at 60°C for 16h).



Phenol protection reaction

➤ Boc protection

A solution of 2-iodophenol (6.6 g, 30 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (6.54 g, 30 mmol) and DMAP (366 mg, 3 mmol) in dichloromethane (100 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was washed twice with 1M HCl, then brine, then was dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo* to give a yellow oil of good purity (9,55g, 95%).

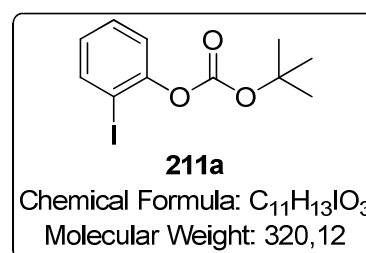
tert-butyl (2-iodophenyl) carbonate **211a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.82 (dd, 1.6Hz, 8Hz, 1H), 7.36 (dt, 1.6Hz, 8Hz, 1H), 7.17 (dd, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 6.97 (dt, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 1.58 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 151.6 (C), 151.1 (C), 139.6 (CH), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 123.0 (CH), 90.7 (C), 84.3 (C), 27.9 (CH₃).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁴

Yellow oil.



²⁰³ Multiple J_{C-F} couplings of perfluorinated core give numerous unresolved quaternary carbon signals.

²⁰⁴ Taylor, P. N.; Anderson, S.; Booth, C. J.; Verschoor, G., Patent GB2380191 **2003**.

➤ MOM protection²⁰⁵

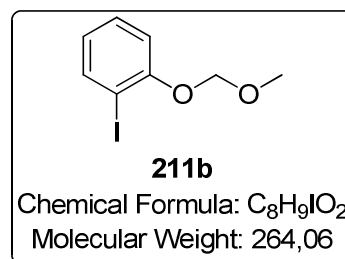
To a stirred solution containing 2-iodophenol (5.5 g, 25 mmol) and a catalytic amount of 4-toluenesulfonic acid monohydrate (ca. 100 mg) in dry dichloromethane (50 mL) was added dimethoxymethane (11 mL, 125 mmol). The mixture was heated to reflux for 40h under an atmosphere of Ar using a Soxhlet apparatus containing activated (24 h, 180 °C, vacuum) 4Å molecular sieves. The reaction was cooled to room temperature, quenched with triethylamine (1 mL) to neutralize the acid catalyst, washed with 1M NaOH (2 times, 50 mL), water and brine, then dried over MgSO₄, and concentrated to give a yellow liquid (5.8 g, 88%).

1-iodo-2-(methoxymethoxy)benzene **211b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.77 (d, 8Hz, 1H), 7.28 (t, 7.6Hz, 1H), 7.07 (d, 8Hz, 1H), 6.76 (t, 7.6Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 156.0 (C), 136.7 (CH), 129.6 (CH), 123.8 (CH), 115.1 (CH), 95.1 (CH₂), 87.2 (C), 56.6 (CH₃).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁶

***Ips*o-protodesilylation**

Procedure adapted from Taylor's patent.²⁰⁴

The trimethylsilylacetylene compound (5 mmol) was dissolved in dichloromethane (50 mL) and tetrabutylammonium fluoride was then added (1 M in THF, 5 mL, 5 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes. The organic layer was washed with water and brine then dried over MgSO₄. After removal *in vacuo* of the solvent, the crude orange oil was purified by flash chromatography using pentane / dichloromethane 3:1, to obtain the pure product as an oil.

²⁰⁵ Stavrov, G.; Keller, M.; Breit, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 5726–5733.

²⁰⁶ Labrosse, J.-R.; Poncet, C.; Lhoste, P.; Sinou, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1069–1078.

2-ethynylphenol **192c**

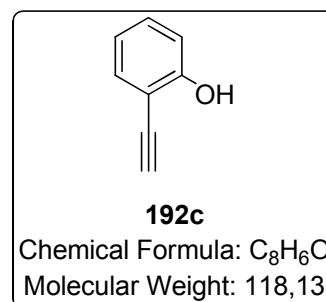
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.38 (dd, 1.7Hz, 7.7Hz, 1H), 7.28 (dt, 1.5Hz, 7.9Hz, 1H), 6.96 (d, 8.1Hz, 1H), 6.88 (dt, 0.8Hz, 7.5Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.47 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 157.5 (C), 132.2 (CH), 131.1 (CH), 120.5 (CH), 115.0 (CH), 108.4 (C), 84.5 (C), 78.4 (CH).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.^{183e}

Yellow oil.

Yield = 42% (reaction performed in THF, product very prone to self-cyclization into benzofuran).



tert-butyl (2-ethynylphenyl) carbonate **213a**

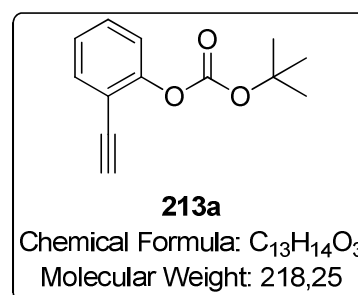
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.53 (dd, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.37 (dt, 1.6Hz, 7.6Hz, 1H), 7.20 (dd, 0.8Hz, 7.6Hz, 1H), 7.16 (d, 7.6Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 1.56 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 152.5 (C), 151.3 (C), 133.8 (CH), 130.2 (CH), 126.0 (CH), 122.2 (CH), 116.6 (C), 84.0 (C), 82.5 (C), 78.5 (CH), 27.8 (CH₃).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁴

Yellow oil.

Yield = 85%.



1-ethynyl-2-(methoxymethoxy)benzene **213b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.47 (d, 8.4Hz, 1H), 7.29 (t, 7.7Hz, 1H), 7.13 (d, 8.4Hz, 1H), 6.97 (t, 7.5Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.28 (s, 1H).

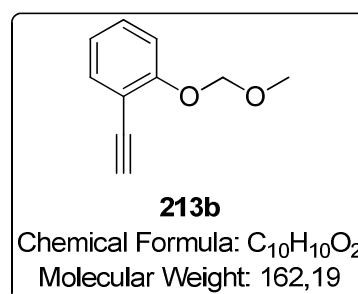
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 158.5 (C), 134.3 (CH), 130.3 (CH), 121.9 (CH), 115.2 (CH), 112.7 (C), 95.1 (CH₂), 81.1 (C), 80.2 (CH), 56.4 (CH₃).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3281, 2952, 2901, 2822, 2107, 1596, 1487, 1449, 1236, 1151, 110, 983, 751.

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁷

Orange oil.

Yield = 99%.



²⁰⁷ Tsang, K. Y.; Brimble, M. A., *Tetrahedron* **2007**, 63, 6015–6034.

Phenol deprotection reaction

➤ MOM deprotection (adapted from Fürstner's procedure)¹⁹³

HCl 6M (60 mL) is added to a solution of the MOM protected phenol (8 mmol) in THF/iPrOH (1:1, 200mL) and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. Dilution with water and diethyl ether and extraction of the aqueous layer with diethyl ether is followed by washing of the combined organic phases with water, saturated NH₄Cl and brine, drying over Na₂SO₄, and removing the solvent under reduced pressure to afford a residue which is purified by flash chromatography in a cyclohexane/ethyl acetate gradient (9:1 to 6:4).

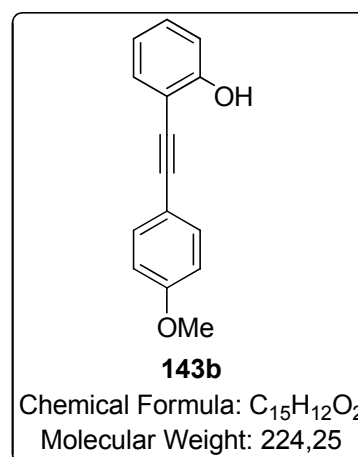
2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenol **143b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.48 (m, 2H), 7.40 (dd, 1.6Hz, 7.7Hz, 1H), 7.26 (dt, 1.6Hz, 7.8Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁸

Yellow oil.

Yield = 77%.



2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)phenol **143c**

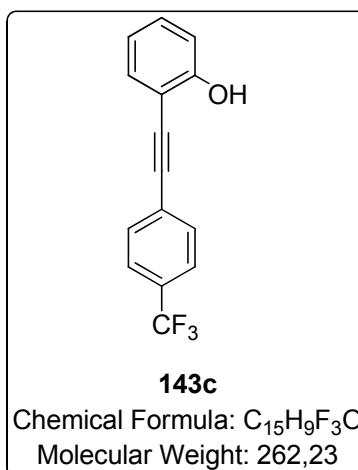
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.61-7.67 (m, 4H), 7.44 (dd, 1.6Hz, 7.7Hz, 1H), 7.31 (dt, 1.4Hz, 7.8Hz, 1H), 7.00 (d, 8.1Hz, 1H), 6.94 (dt, 1.1Hz, 7.8Hz, 1H), 5.74 (s, 1H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -62.9 (s, 3F).

These analysis correspond to those previously reported in the literature for this compound.²⁰⁹

Yellow oil.

Yield = 50%.



²⁰⁸ Yoneda, E.; Sugioka, T.; Hirao, K.; Zhang, S.-W.; Takahashi, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 477-484.

²⁰⁹ Liao, Y.; Smith, J.; Fathi, R.; Yang, Z., *Org. Lett.* **2005**, 7, 2707-2709.

2-((perfluorophenyl)ethynyl)phenol **143d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.47 (dd, 1.5Hz, 7.7Hz, 1H), 7.35 (dt, 1.4Hz, 7.8Hz, 1H), 7.01 (d, 8.3Hz, 1H), 6.94 (t, 7.6Hz, 1H), 5.70 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 157.1 (C), 132.2 (CH), 132.1 (CH), 120.1 (CH), 115.5 (CH).²¹⁰

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -135.9 (dd, 6.6Hz, 20.6Hz, 2F), -151.7 (t, 20.6Hz, 3F), -161.2 (m, 2F).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3366 (br), 2213, 1519, 1496, 1444, 1247, 1123, 1099, 986, 964, 831.

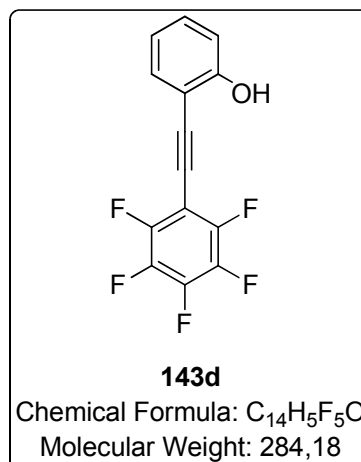
MS (ESI pos), m/z 285 ([M+H]⁺, 100), 313 ([M+C₂H₅]⁺, 28).

m.p. 130-131°C.

Elem. Anal. Calculated C 59.17, H 1.77; **found** C 59.31, H 1.63.

Yellow oil.

Yield = 82%.



Double esterification

To a stirred solution of substituted 2-ethynylphenol (32 mmol) and DMAP (39 mg, 0.32 mmol) in dry dichloromethane (100 mL) were successively added distilled triethylamine (4.71 mL, 33.6 mmol) and distilled fumaryl chloride (1.73 mL, 16 mmol), at room temperature and under argon. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight under argon. After removal of the solvent, purification by flash chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient afforded the product in good purity.

²¹⁰ Some quaternary carbon signals with J_{C-F} couplings, are missing due to lack of concentration / accumulation.

bis(2-(phenylethynyl)phenyl) fumarate **142a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.63 (dd, 1.5Hz, 7.6Hz, 2H), 7.36-7.46 (m, 8H), 7.21-7.33 (m, 10H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.6 (C), 150.9 (C), 134.3 (CH), 133.2 (CH), 131.6 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 126.4 (CH), 122.6 (C), 122.0 (CH), 117.3 (C), 94.9 (C), 83.4 (C).

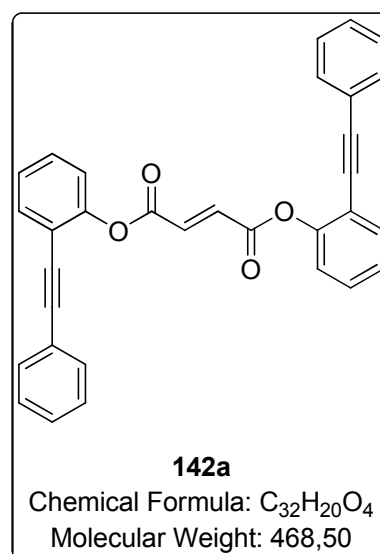
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3067, 3050, 3028, 2281, 1738, 1495, 1446, 1291, 1197, 1130, 1093, 752, 687.

MS (APCI pos), m/z 247 (100), 469 ([M+H]⁺, 84).

m.p. 133-134°C.

White solid.

Yield = 76%.

bis(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl) fumarate **190a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.34 (dd, 1.5Hz, 7.7Hz, 2H), 7.24 (t, 7.5Hz, 2H), 6.94 (d, 8.3Hz, 2H), 6.86 (t, 7.5Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 0.28 (s, 18H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.5 (C), 151.6 (C), 134.4 (CH), 133.6 (CH), 129.8 (CH), 126.4 (CH), 122.0 (CH), 117.3 (C), 100.7 (C), 99.4 (C), 0.03 (CH₃).

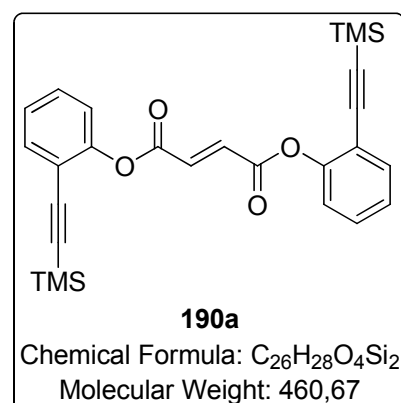
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3056, 2958, 2898, 2164, 1739, 1721, 1483, 1447, 1288, 1250, 1231, 1183, 1130, 1098, 865, 836, 757.

MS (APCI pos), m/z 461 ([M+H]⁺, 100), 151 (66).

m.p. 97-98°C.

Yellow solid.

Yield = 79%.

bis(2-ethynylphenyl) fumarate **190c**

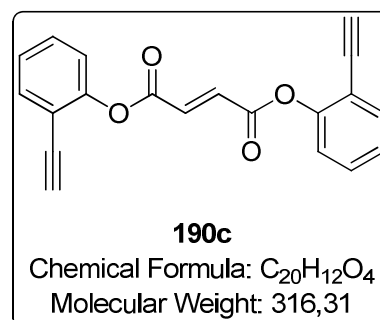
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.58 (dd, 1.6Hz, 7.7Hz, 2H), 7.43 (dt, 1.7Hz, 7.9Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.27 (dt, 1.0Hz, 7.6Hz, 2H), 7.20 (d, 0.8Hz, 8.1Hz, 2H), 3.27 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.7 (C), 151.7 (C), 134.4 (CH), 134.0 (CH), 130.3 (CH), 126.5 (CH), 122.2 (CH), 116.3 (C), 82.8 (C), 77.4 (CH).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3277, 3057, 2930, 2113, 1726, 1482, 1294, 1219, 1175, 1136, 981, 745.

MS (APCI pos), m/z 317 ([M+H]⁺, 100).

m.p. 126-127°C.



Yellow solid.

Yield = 70%.

bis(2-(hex-1-yn-1-yl)phenyl) fumarate **190d**

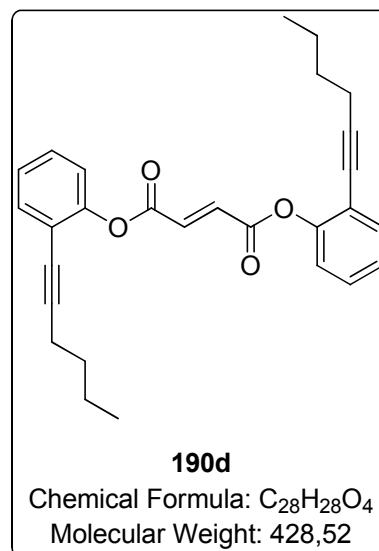
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.48 (dd, 1.5Hz, 7.6Hz, 2H), 7.33 (dt, 1.7Hz, 7.8Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.22 (dt, 1.1Hz, 7.5Hz, 2H), 7.14 (d, 7.7Hz, 2H), 2.4 (t, 6.9Hz, 4H), 1.44-1.60 (m, 8H), 0.9 (t, 7.3Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.8 (C), 151.1 (C), 134.4 (CH), 133.4 (CH), 128.8 (CH), 126.4 (CH), 121.9 (CH), 118.1 (C), 96.4 (C), 75.4 (C), 30.8 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.4 (CH₂), 13.7 (CH₃).

MS (APCI pos), m/z 429 ([M+H]⁺, 100), 255 (54).

Orange oily solid.

Yield = 40%.



bis(2-(phenylethynyl)benzyl) fumarate **194a**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.56-7.60 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 10H), 6.96 (s, 2H), 5.48 (s, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 164.8 (C), 136.8 (C), 133.9 (CH), 132.5 (CH), 131.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 123.0 (C), 94.7 (C), 86.5 (C), 65.7 (CH₂).

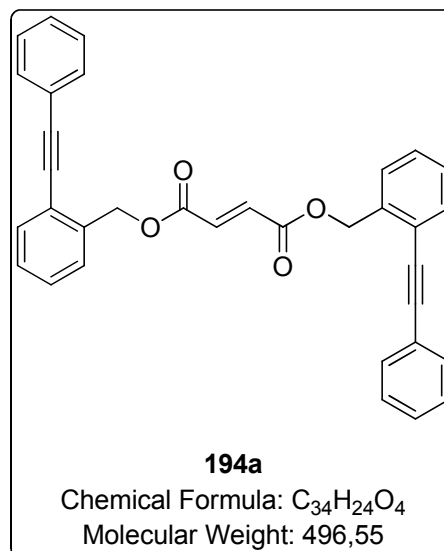
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3430, 3056, 3028, 2952, 2923, 2217, 1719, 1494, 1373, 1287, 1145, 1003, 967, 753.

MS (APCI pos), m/z 191 (100), 381 (95), 273 (63), 209 (41), 303 (20), 497 ([M+H]⁺, 7).

m.p. 102-103°C.

White solid.

Yield = 51%.



bis(2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl) fumarate **142b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.60 (dd, 1.6Hz, 7.7Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 6H), 7.28 (dt, 1.1Hz, 7.5Hz, 2H), 7.21 (dd, 0.8Hz, 8Hz, 2H), 6.77 (m, 4H), 3.75 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.7 (C), 160.1 (C), 150.1 (C), 134.5 (CH), 133.2 (CH), 133.1 (CH), 129.2 (CH), 126.5 (CH), 122.1 (CH), 117.8 (C), 114.8 (C), 114.2 (CH), 95.3 (C), 82.8 (C), 55.4 (CH₃).

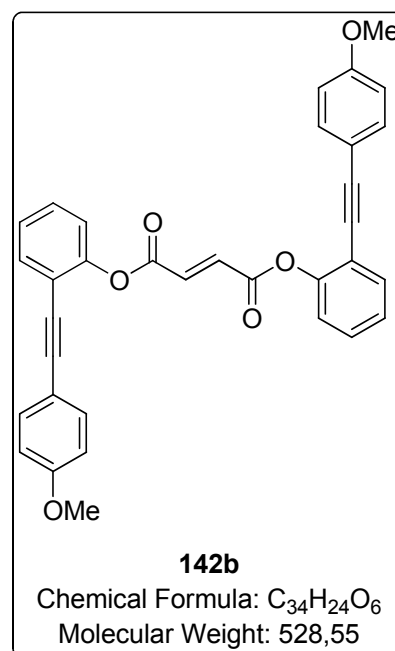
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3468, 3063, 2968, 2933, 2841, 2217, 1737, 1597, 1509, 1288, 1244, 1193, 1125, 1093, 1025, 830, 757.

MS (APCI pos), m/z 277 (100), 225 (83), 529 ([M+H]⁺, 72), 251 (47).

m.p. 172-173°C.

Yellow solid.

Yield = 75% (87% brsm).

bis(2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)phenyl) fumarate **142c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.48-7.52 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 8H), 7.18 (dt, 1.2HZ, 7.6Hz, 2H), 7.08-7.13 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 134.5 (CH), 134.2 (C), 134.1 (C), 133.5 (CH), 131.8 (CH), 130.3 (CH), 126.7 (CH), 125.5 (m, CH), 122.2 (CH), 116.7 (C).²¹¹

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -63.0 (s, 6F).

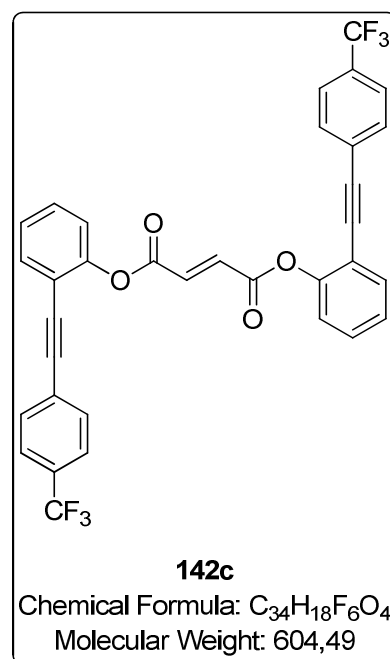
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3468, 3063, 2927, 2851, 2224, 1738, 1610, 1486, 1448, 1317, 1294, 1174, 1135, 1063, 842.

MS (APCI pos), m/z 605 ([M+H]⁺, 100).

m.p. 138-139°C.

Yellow solid.

Yield = 51%.



²¹¹ Some quaternary carbon signals are missing due to lack of concentration / accumulation. Complementary analysis are to be done.

bis(2-((perfluorophenyl)ethynyl)phenyl) fumarate **142d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.68 (d, 7.6Hz, 2H), 7.51 (t, 7.6Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.29 (d, 7.1Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.5 (C), 151.2 (C), 136-149 (m, C),²⁰³ 134.3 (CH), 133.6 (CH), 131.2 (CH), 126.7 (CH), 122.4 (CH), 115.8 (C), 96.4 (m, C), 78.3 (m, C).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -138.9 (dd, 7.2Hz, 21.2Hz, 4F), -155.1 (t, 20.7Hz, 2F), -164.8 (m, 4H).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3088, 2230, 1745, 118, 1498, 1186, 1099, 967, 756.

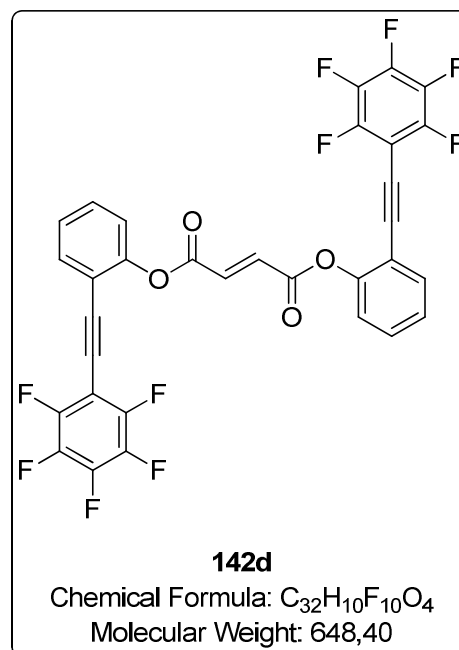
MS (APCI pos), m/z 649 ([M+H]⁺, 100), 337 (38), 284 (21), 365 (12).

m.p. 170-171°C.

Elem. Anal. Calculated C 59.28, H 1.56; **found** C 59.48, 1.81.

Yellow solid.

Yield = 76%.

bis(2-(phenylethynyl)phenyl) maleate **200**

A solution of 2-(phenylethynyl)phenol **143a** (970 mg, 5 mmol) in distilled THF (3 mL) is slowly added under argon to a stirred heterogeneous solution of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 200 mg, 5 mmol) in distilled THF (2 mL), at room temperature, producing a strong H₂ bubbling during 5 minutes. Half of this phenolate solution in THF (1 M, 2.5 mL) is then added dropwise to a stirred solution of maleic anhydride (245 mg, 2.5 mmol) in THF (5 mL), at room temperature under argon. The brown solution is then refluxed for 2h, turning to an heterogeneous purple mixture. After cooling to room temperature, addition of a few drops of DMF to the mixture was followed by the dropwise addition of oxalyl chloride (215 μL, 2.5 mmol), producing a strong bubbling of the solution. After 15 minutes of stirring in the same conditions, the second half of the phenolate solution in THF (1 M, 2.5 mL) is slowly added to the reaction mixture. The brown solution is finally stirred at room temperature and under argon for 4 hours. After dilution with diethyl ether (10 mL), the organic phase is washed with water then NaOH (1 M, 2x 20 mL), then brine. The aqueous phase was acidified to pH = 1 using concentrated HCl, then extracted with Et₂O. After drying over MgSO₄ and removing the solvent, 730 mg of the initial phenol is recovered from this second organic phase, meaning a maximum conversion of only 25%. The main organic phase was dried and concentrated under reduced pressure to give a dark orange crude oil (350 mg),

which was then purified by flash chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient (9:1 to 3:1, + 5% NEt₃). The product was finally recovered as a pale yellow solid with a good purity (115 mg, 10% yield, 40% yield brsm).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.58 (dd, 1.4Hz, 7.7Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.30-7.38 (m, 8H), 7.21-7.29 (m, 4H), 6.70 (s, 2H).

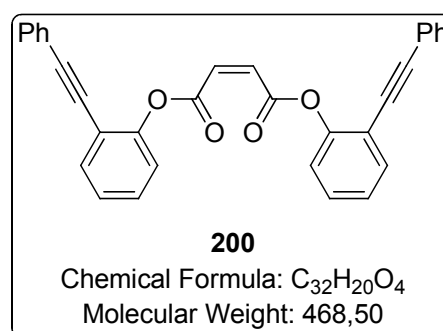
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.8 (C), 150.1 (C), 133.1 (CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 126.4 (CH), 123.0 (C), 122.4 (CH), 117.4 (C), 94.7 (C), 84.1 (C).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3072, 3050, 2961, 2221, 1757, 1741, 1496, 1444, 1385, 1178, 1136, 753, 688.

MS (APCI pos), m/z 469 ([M+H]⁺, 100), 247 (20).

m.p. 125-126°C.

Pale yellow solid.



*Ips*o-iododesilylation

bis(2-(iodoethynyl)phenyl) fumarate **190b**

Adapted from Isobe's procedure.¹⁸²

To a stirred solution of bis-silylated diester **190a** (100 mg, 0.22 mmol) in DMF (3 mL) were added *N*-iodosuccinimide (146 mg, 0.65 mmol) and silver nitrate (18 mg, 0.11 mmol). The mixture was stirred at room temperature in the dark for 3 hours, then quenched with water to observe a white precipitate which was hard to filter off. Extraction with diethyl ether (3x 20 mL) afforded a yellow organic phase, which was then successively washed with water, 5% aqueous LiCl and brine. After drying over MgSO₄ and removing of the solvents, a yellow crude solid is obtained (130 mg). Purification by flash chromatography using silica and a 9:1 cyclohexane/ethyl acetate eluent afforded the product as a pale yellow solid (97 g, 79%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.53 (dd, 1.6Hz, 7.7Hz, 2H), 7.40 (dt, 1.6Hz, 7.7Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.26 (dt, 1.1Hz, 7.6Hz, 2H), 7.21 (d, 8.2Hz, 2H).

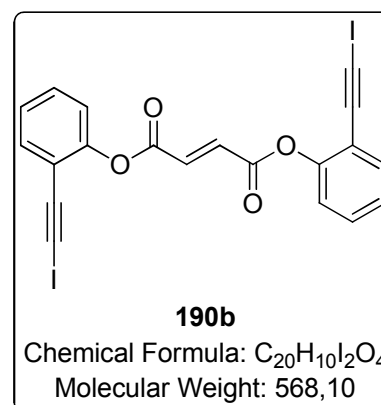
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 162.6 (C), 152.2 (C), 134.3 (CH), 133.9 (CH), 130.1 (CH), 126.3 (CH), 122.1 (CH), 117.3 (C), 88.9 (C), 13.0 (C).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3085, 3056, 2170, 1740, 1721, 1483, 1445, 1300, 1185, 1144, 752.

MS (APCI pos), m/z 569 ([M+H]⁺, 100), 315 (25).

m.p. 116-117°C.

Yellow solid.



[2+2+2] Cyclotrimerization

To a degassed solution of enediyne (1 mmol) in distilled toluene (10 mL) was added CpCo(CO)_2 (133 μL , 1 mmol) at room temperature under argon, to observe a dark red coloration of the mixture. It was then refluxed under argon and light irradiation using a 500W halogen lamp, until completion of the reaction (monitored by TLC, typically 4-7 hours). After cooling to room temperature, a solution of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.5 g, 5 mmol) in acetonitrile (5 mL) is added. After 10 minutes of stirring at room temperature, TLC shows the disappearance of the cobalt-cyclohexadiene complex red spot and appearance of a slightly more polar spot, greenish under narrow UV (365nm) irradiation, corresponding to the aromatized product. After evaporation of the solvents, purification of the crude by flash chromatography using a cyclohexane/ethyl acetate gradient (1:0 to 6:4) gives the product as a yellow solid, in a moderate purity.

13,14-diphenylbenzo[1,2-c:6,5-c']dichromene-6,7-dione **138a**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 7.29-7.37 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 6H), 7.00-7.05 (m, m, 4H), 6.72-6.78 (m, 4H), 6.62 (d, 8Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ 158.0 (C), 152.1 (C), 144.5 (C), 138.9 (C), 135.6 (C), 130.7 (CH), 130.3 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127. (CH), 123.6 (CH), 123.2 (C), 117.7 (CH), 117.6 (C).

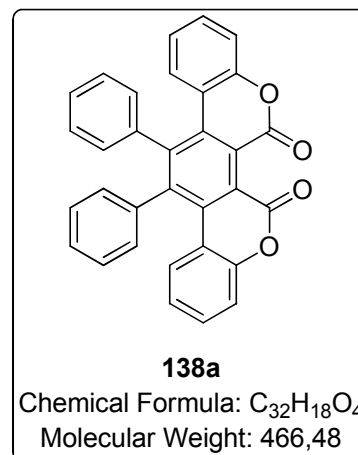
IR (ATR), ν (cm^{-1}) 3104, 3085, 3060, 1742, 170, 163, 1495, 1445, 1393, 1192, 749, 699.

For cristallographic data, see Annexe 1.

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 30% (reaction for 5h).



13,14-dibutylbenzo[1,2-c:6,5-c']dichromene-6,7-dione **191d**

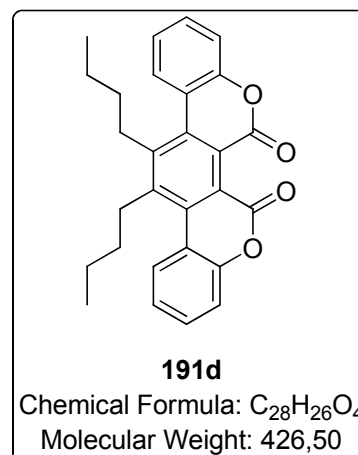
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 7.43 (dd, 1.3Hz, 7.7Hz, 2H), 7.36 (dt, 1.3Hz, 7.7Hz, 2H), 7.24 (t, 7.5Hz, 2H), 7.18 (dd, 0.9Hz, 8.1Hz, 2H), 2.30-2.65 (m, 4H), 1.58-1.75 (m, 8H), 0.96 (t, 7.3Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ 135.1 (C), 129.3 (CH), 127.1 (CH), 124.4 (CH), 117.5 (CH), 34.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 27.06 (CH_2), 13.9 (CH_3).²¹¹

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 5% (reaction for 5h).



13,14-bis(4-methoxyphenyl)benzo[1,2-c:6,5-c']dichromene-6,7-dione **138b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.31-7.38 (m, 4H), 6.88-6.92 (m, 4H), 6.77-6.83 (m, 6H), 6.66-6.70 (m, 2H), 3.82 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 159.2 (C), 18.0 (C), 152.1 (C), 144.7 (C), 136.0 (C), 131.4 (CH), 131.3 (C), 130.6 (CH), 127.6 (CH), 123.7 (CH), 117.9 (C), 117.7 (CH), 114.5 (CH), 55.4 (CH₃).

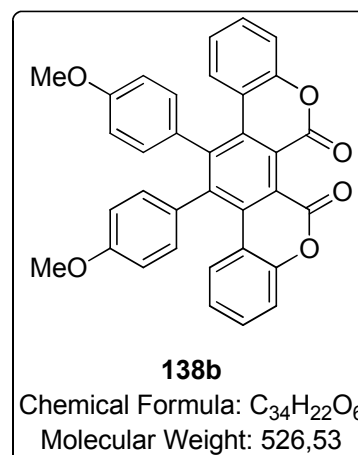
IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3066, 2923, 2847, 1746, 1711, 1603, 1512, 1245, 1173, 1021, 748.

MS (APCI pos), m/z 527 ([M+H]⁺, 100).

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 40% (reaction for 4h).



13,14-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[1,2-c:6,5-c']dichromene-6,7-dione **138c**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7.50-7.58 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 4H), 6.76-6.82 (m, 2H), 6.55-6.59 (m, 2H).

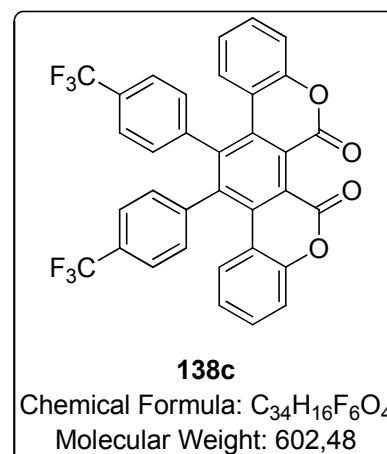
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 131.3 (CH), 130.9 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (m (³J_{C-F}), CH), 123.9 (CH), 118.2 (CH).²¹¹

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -66.0 (s, 3F).

Additional analysis are currently on-going.

Orange solid.

Yield = 5% (reaction for 7h).



Conversion of dilactone to *N*-hydroxyimide

To a solution of dilactone (0.2 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (209 mg, 0.3 mmol) in dry MeOH (10 mL) was added distilled triethylamine (84 μL, 0.6 mmol) under argon and at room temperature. The reaction mixture was then refluxed overnight. After evaporation of the solvent, the yellow crude oil is mixed with chloroform (5 mL) and left for precipitation overnight. The yellow product is then filtered, washed with chloroform (5 mL), then purified by flash chromatography if necessary.

2-hydroxy-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione **140a**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 10.4 (br s, 1H), 9.33 (s, 1.78H), 8.31 (s, 0.22H), 6.42-7.04 (m, 18H).

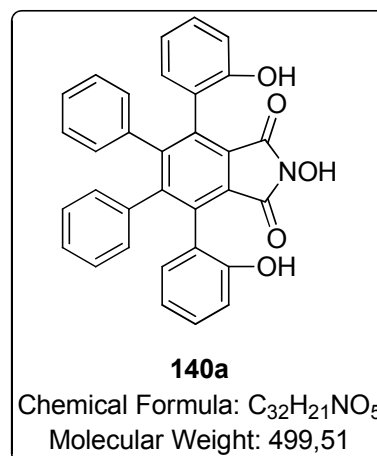
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ 154.9 (C), 154.5 (C), 147.7 (C), 138.3 (C), 135.4 (C), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (C), 123.2 (C), 117.8 (C), 114.4 (CH).

IR (ATR), ν (cm⁻¹) 3346 (br), 3053, 2952, 1775, 1716, 1451, 1109, 1082, 746, 699.

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 37%.



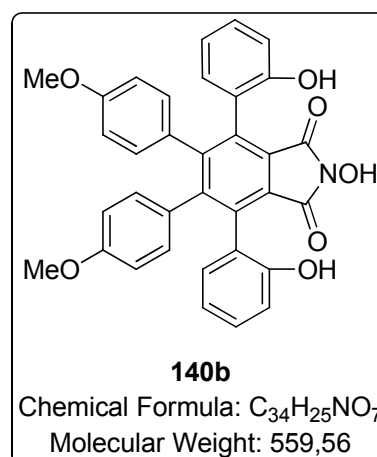
2-hydroxy-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5,6-bis(4-methoxyphenyl)isoindoline-1,3-dione **140b**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ 10.48 (br s, 1H), 9.35 (s, 0.7H), 9.30 (s, 1.3H), 7.23-7.50 (m, 6H), 6.41-6.98 (m, 10H), 3.53 (s, 6H).

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 30% (no precipitation in CHCl₃, purification of the crude by flash chromatography).



2-hydroxy-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoindoline-1,3-dione **140c**

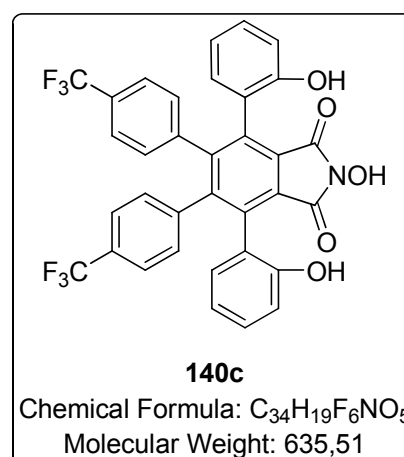
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 10.15 (br s, 1H), 9.43 (s, 0.3H), 9.38 (s, 1.7H), 8.12-8.18 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.58-7.78 (m, 6H), 7.16-7.40 (m, 6H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃), δ -61.0 (s, 3F).

Additional analysis are currently on-going.

Orange oil.

Yield = 20% (no precipitation in CHCl₃, purification of the crude by flash chromatography).



Chapter 4

Conversion of dilactone **138a** to phthalimide

To a solution of dilactone **138a** (60 mg, 0.129 mmol) in methanol (5 mL) was added concentrated aqueous ammonia (30% solution, 0.2 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 40h (extent of the reaction monitored by TLC), then diluted with ethyl acetate and washed with 1M HCl. Aqueous phase was extracted with ethyl acetate, then organic phases were combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*, to afford a yellow crude solid. The two diastereoisomers were isolated and separated by flash chromatography using silica and a slow dichloromethane/diethyl ether gradient (1:0 to 6:4), the first eluted isomer being the (\pm)-*trans* (determined by chiral HPLC).

(\pm)-*trans*-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione **224a**

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 10.99 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 6.80-6.98 (m, 10H), 6.66-6.74 (m, 6H), 6.49 (t, 7.6Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6), δ 167.8 (C), 154.9 (C), 147.6 (C), 138.5 (C), 135.1 (C), 130.24 (CH), 130.19 (CH), 129.3 (C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 123.7 (C), 118.0 (CH), 114.6 (CH).

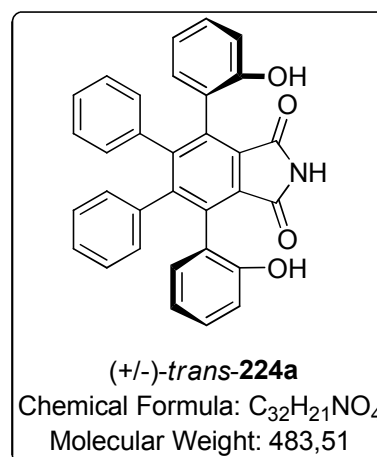
IR (ATR), ν (cm^{-1}) 3289 (br), 3056, 1765, 1709, 1448, 1356, 1286, 1088.

R_f = 0.35 (CH_2Cl_2 / AcOEt 8:2).

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 34%.

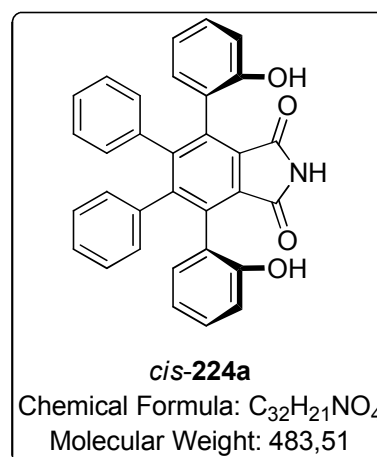


cis-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione **224a**

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 10.98 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 6.94 (dt, 1.4Hz, 7.7Hz, 2H), 6.82-6.90 (m, 10H), 6.80 (m, 2H), 6.63 (d, 8Hz, 2H), 6.57 (t, 7.4Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6), δ 167.8 (C), 15.5 (C), 147.6 (C), 138.5 (C), 135.4 (C), 13.8 (CH), 130.5 (CH), 129.3 (C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 123.5 (C), 117.8 (CH), 114.5 (CH).

IR (ATR), ν (cm^{-1}) 3287 (br), 3059, 1760, 1712, 1444, 1360, 1287, 746, 696.



$R_f = 0.12$ (CH_2Cl_2 / AcOEt 8:2).

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 40%.

Double esterification with tryptophane derivative

To a stirred solution of (\pm)-*trans*-diphenolphthalimide **224a** (200 mg, 0.41 mmol) in a dried dichloromethane / distilled diethyl ether 1:1 mixture (20 mL) was added, under argon, DCC (257 mg, 1.24 mmol), DMAP (8 mg, 0.06 mmol) and *N*-(α)-Boc-L-tryptophan **217** (378 mg, 1.24 mmol) at room temperature. The heterogeneous yellow mixture was stirred at room temperature under argon overnight. DCU was then filtered off and the filtrate concentrated *in vacuo* to give a yellow crude solid (650 mg). Purification by flash chromatography using silica and a dichloromethane / diethyl ether gradient (1:0 to 1:1) afforded two distinct products in good yields (73% and 64%, with respective elution order) and purity.

(2*S*,2'*S*)-(R)-((R)-1,3-dioxo-5,6-diphenylisoindoline-4,7-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoate) **225a**

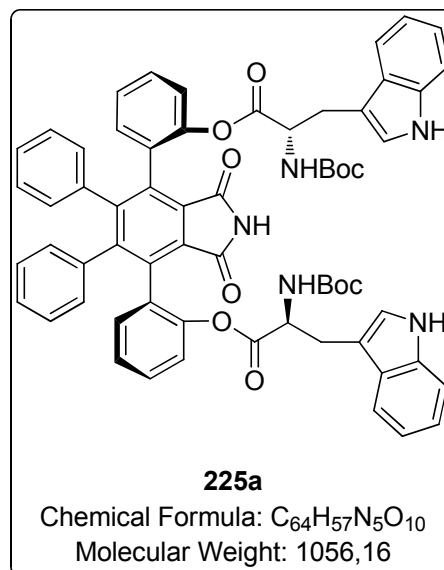
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ 11.19 (br s, 1H), 10.87 (s, 2H), 7.35 (t, 7.2Hz, 4H), 7.29 (d, 7.6Hz, 2H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.08 (t, 7.6Hz, 2H), 6.94 (t, 7.6Hz, 2H), 6.83-6.91 (m, 6H), 6.74-6.83 (m, 8H), 6.59 (d, 7.2Hz, 2H), 4.16-4.25 (m, 2H), 2.75-2.97 (m, 4H), 1.31 (s, 15.6H), 1.17 (s, 2.4H).

$R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2 / Et_2O 8:2).

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 73%.



(2S,2'S)-(S)-((S)-1,3-dioxo-5,6-diphenylisoindoline-4,7-diyl)bis(2,1-phenylene) bis(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate) **225b**

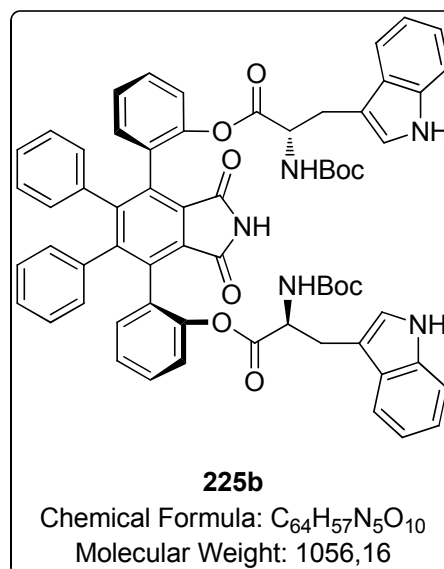
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 11.31 (br s, 1H), 10.88 (s, 2H), 7.37 (d, 7.6Hz, 4H), 7.30 (d, 7.6Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 4H), 6.94-7.23 (m, 8H), 6.78-6.91 (m, 6H), 6.64-6.77 (m, 6H), 4.13-4.22 (m, 2H), 2.81-3.00 (m, 4H), 1.31 (s, 15.9H), 1.15 (s, 2.1H).

R_f = 0.17 (CH_2Cl_2 / Et_2O 8:2).

Additional analysis are currently on-going.

Yellow solid.

Yield = 64%



Saponification

To a stirred solution of tryptophan derivative diester (135 mg, 0.13 mmol) in methanol (5 mL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11.8 mg, 0.28 mmol). The intense yellow solution was stirred at room temperature for 2 minutes before addition of TFA (24.5 μL , 0.32 mmol), followed by additional stirring for 5 minutes. After evaporation of methanol, the crude product was purified by flash chromatography using a dichloromethane / diethyl ether gradient (1:0 to 7:3) to give the desired enantiomer of diphenolphthalimide **224a**.

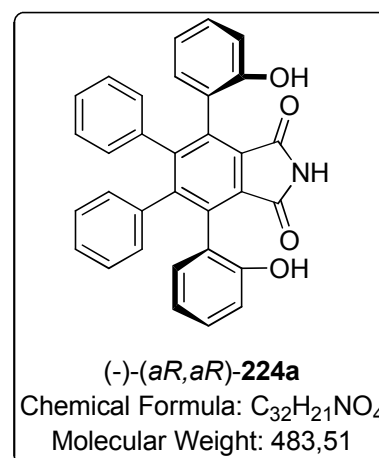
(4R,7R)-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (-)-**224a**

$[\alpha]_D^{20} = -168^\circ\cdot\text{dm}^{-1}\cdot\text{g}\cdot\text{cm}^3$ ($c = 8.5$, MeOH).

$ee = 96\%$ (Chiral HPLC, Chiralpak AS, hexane/ $i\text{PrOH}$ 6:4, 1 mL/min, $R_t = 4.21\text{ min}$).

Yellow solid.

Yield = 65%.



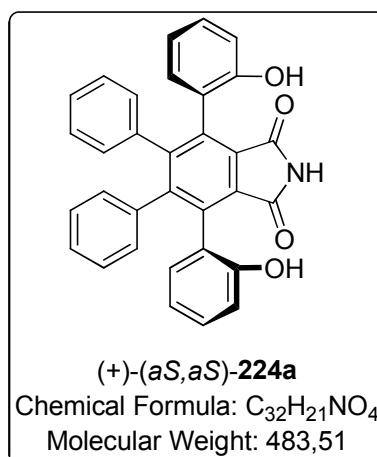
(4S,7S)-4,7-bis(2-hydroxyphenyl)-5,6-diphenylisoindoline-1,3-dione (+)-224a

$[\alpha]_D^{20} = 230^{\circ} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g} \cdot \text{cm}^3$ ($c = 4.4$, MeOH).

$ee = 96\%$ (Chiral HPLC, Chiralpak AS, hexane/*i*PrOH 6:4, 1 mL/min, $R_t = 6.40\text{min}$).

Yellow solid.

Yield = 75%.



Chapter 5

The acetonitrile used in the following reactions is Supergradient HPLC grade (far UV), 99.9%.

Classical aerobic oxidation of indane

In a 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar, 10 mL of acetonitrile, 5 mg (0.05 mmol, 5 mol%) of CuCl, 122 μ L (1 mmol) of indane and *N*-hydroxyphthalimide analog (0.01 mmol, 1 mol%) were combined. The flask was closed with a septum and flushed with oxygen. A balloon filled with oxygen was then connected with the flask and stirring was maintained at 35°C for 6 hours. Iodoform (ca. 150 mg) was then added to the solution as internal reference for NMR. The acetonitrile was evaporated before addition of 1 mL of CDCl₃. Filtration of the mixture is necessary before analysis by ¹H NMR to determine the yield of indanone.

Micromolar scale aerobic oxidation of indane

In a 2 mL vial, 10 μ L of 1M indane solution in acetonitrile (10 μ mol), 50 μ L of 0.01M CuCl solution in acetonitrile (0.5 μ mol), 10 μ L of 0.01M *N*-hydroxyphthalimide analog solution in acetonitrile (0.1 μ mol) and 30 μ L of acetonitrile are successively introduced. The vial is then flushed with oxygen, closed with a septum and an additional 1 mL of oxygen is added. The mixture is then heated at 35°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the vial is opened and 10 μ L of 0.5M tetralone solution in acetonitrile is added (5 μ mol). The mixture is then analyzed by gas chromatography to determine conversion and yield, with tetralone as internal standard.

GC conditions:

- Column temperature program: 200°C for 1min then 15°C/min gradient.
- Injector temperature: 250°C.
- Detector temperature: 250°C
- Retention times:
 - Indane: 1.95min
 - Indanol: 2.29min
 - Indanone: 2.47min
 - Tetralone: 2.79min.

Aerobic oxidation of fluorene

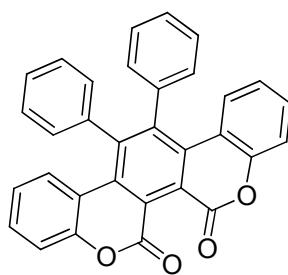
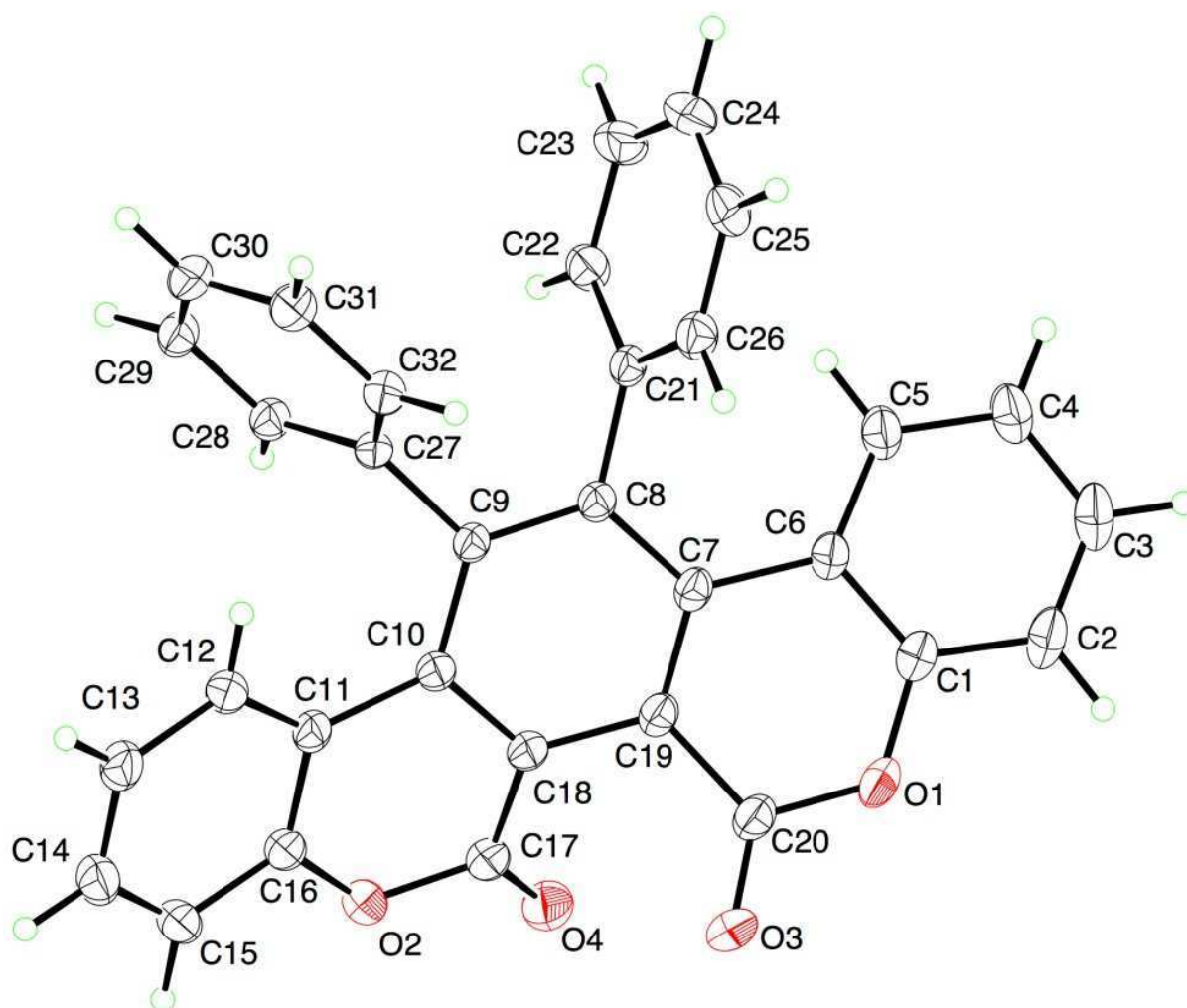
These reactions are performed in a GEM 8-reactor automated apparel with reactor-independent control of reaction temperature and O₂ gas pressure.

In each vessel, 166 mg of fluorene (1 mmol), 0.5 mL of 0.1M CuCl solution in acetonitrile (0.05 mmol), 0.5 mL of 0.01M *N*-hydroxyphthalimide analog solution in acetonitrile (0.1 μmol) and 4 mL of acetonitrile are successively introduced. The vessels are adapted to the automated apparel which is then to the desired reaction temperature, O₂ pressure and time before running.

After the reaction, the mixture is filtered through a neutral alumina plug to remove copper salts. The plug is rinsed several times with acetonitrile then the filtrate is evaporated. NMR analysis of the crude material gives access to fluorenone / fluorene ratio which determines the final conversion of the reaction.

Annexes

Annexe 1 : Données cristallographiques détaillées de la dilactone **138a**



138a

Distance O3-O4 = 2.784(4) Å.

```
data_TES
#-----
-----
_audit_creation_date           '2012-09-11'
_audit_creation_method         'by teXsan v1.8'
_audit_update_record
;
Molecular Structure Corporation. (1992-1997). teXsan.
Single Crystal Structure Analysis Software. Version 1.7.
MSC, 3200 Research Forest Drive, The Woodlands, TX 77381, USA.
;
#-----
-----
_computing_data_collection     'Bruker-Enraf-Nonius CAD4'
_computing_cell_refinement     'Bruker-Enraf-Nonius CAD4'
_computing_data_reduction      'teXsan (MSC, 1992-1997)'
_computing_structure_solution  'SIR92'
_computing_structure_refinement 'teXsan (MSC, 1992-1997)'
_computing_publication_material 'teXsan (MSC, 1992-1997)'
#-----
-----
_cell_length_a                 15.610(7)
_cell_length_b                 16.147(8)
_cell_length_c                 18.146(6)
_cell_angle_alpha              90
_cell_angle_beta               90
_cell_angle_gamma              90
_cell_volume                   4574(3)
_cell_formula_units_Z          8
_cell_measurement_temperature  293.0
_cell_measurement_reflns_used  0
_cell_measurement_theta_min    20.0
_cell_measurement_theta_max    21.6
#-----
-----
_symmetry_cell_setting         orthorhombic
_symmetry_space_group_name_H-M 'P b c a'
_symmetry_Int_Tables_number    61
_symmetry_space_group_name_Hall '-P 2ac 2ab'
loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'  +x,   +y,   +z'
' 1/2+x, 1/2-y,   -z'
'   -x, 1/2+y, 1/2-z'
' 1/2-x,   -y, 1/2+z'
'   -x,   -y,   -z'
' 1/2-x, 1/2+y,   +z'
'   +x, 1/2-y, 1/2+z'
' 1/2+x,   +y, 1/2-z'
#-----
-----

_publ_section_exptl_prep
;
      ENTER EXPERIMENTAL SECTION
;
_exptl_crystal_description     'prism'
_exptl_crystal_colour          'yellow'
```

```

_exptl_crystal_size_max      0.40
_exptl_crystal_size_mid      0.22
_exptl_crystal_size_min      0.21
_exptl_crystal_density_diffn 1.355
_exptl_crystal_density_meas  'not measured'
_chemical_formula_weight      466.49
_chemical_formula_analytical  ?
_chemical_formula_sum         'C32 H18 O4 '
_chemical_formula_moiety      'C32 H18 O4 '
_chemical_formula_structural  ?
_chemical_compound_source     ?
_exptl_crystal_F_000         1936.00
_exptl_absorpt_coefficient_mu 0.719
_exptl_absorpt_correction_type none
_exptl_special_details
;
?
;
#-----
-----
_diffn_special_details
;
?
;
_diffn_ambient_temperature    293.0
_diffn_radiation_wavelength    1.54178
_diffn_radiation_type         'Cu K\alpha'
_diffn_radiation_source       'X-ray tube'
_diffn_radiation_monochromator graphite
_diffn_radiation_detector     'scintillation counter'
_diffn_measurement_device_type 'CAD-4'
_diffn_measurement_method     \w

_diffn_standards_number       2
_diffn_standards_interval_count 0
_diffn_standards_decay_%      -1.17
loop_
_diffn_standard_refl_index_h
_diffn_standard_refl_index_k
_diffn_standard_refl_index_l
  1 -2 8    1 2 -8

_diffn_reflns_number          4795
_reflns_number_total          4323
_reflns_number_gt             3084
_reflns_threshold_expression  I>2.00\s(I)
_diffn_reflns_av_R_equivalents 0.00000
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI   0.050
_diffn_reflns_theta_full       72.91
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.948
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.948
_diffn_reflns_limit_h_min      0
_diffn_reflns_limit_h_max      19
_diffn_reflns_limit_k_min      0
_diffn_reflns_limit_k_max      19
_diffn_reflns_limit_l_min      0
_diffn_reflns_limit_l_max      22
_diffn_reflns_theta_min        3.67

```



```

_diffrn_reflms_theta_max          72.91
_diffrn_reflms_reduction_process  'Lp corrections applied'
_diffrn_orient_matrix_UB_11       0.00724
_diffrn_orient_matrix_UB_12      -0.03950
_diffrn_orient_matrix_UB_13       0.04205
_diffrn_orient_matrix_UB_21      -0.06170
_diffrn_orient_matrix_UB_22      -0.01605
_diffrn_orient_matrix_UB_23      -0.00399
_diffrn_orient_matrix_UB_31       0.01558
_diffrn_orient_matrix_UB_32      -0.04514
_diffrn_orient_matrix_UB_33      -0.03539
#-----
-----
loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_oxidation_number
_atom_type_number_in_cell
_atom_type_scatter_dispersion_real
_atom_type_scatter_dispersion_imag
_atom_type_scatter_source
  O  0    32 0.047 0.032
;International Tables for Crystallography
(1992, Vol. C, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.1)
;
  C  0   256 0.017 0.009
;International Tables for Crystallography
(1992, Vol. C, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.1)
;
  H  0   144 0.000 0.000
;International Tables for Crystallography
(1992, Vol. C, Table 6.1.1.2)
;
#-----
-----
loop_
_atom_site_label
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_occupancy
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_adp_type
_atom_site_calc_flag
_atom_site_calc_attached_atom
O(1) 0.1294(2) 0.0252(2) 0.3295(1) 0.0564(7) 1.000 . Uani d ?
O(2) 0.3781(1) -0.0439(2) 0.5416(1) 0.0549(7) 1.000 . Uani d ?
O(3) 0.2661(2) 0.0017(2) 0.3497(1) 0.0670(9) 1.000 . Uani d ?
O(4) 0.2864(2) -0.1059(2) 0.4683(1) 0.0618(8) 1.000 . Uani d ?
C(1) 0.0507(2) 0.0546(2) 0.3521(2) 0.0481(9) 1.000 . Uani d ?
C(2) -0.0124(3) 0.0513(3) 0.2987(2) 0.068(1) 1.000 . Uani d ?
C(3) -0.0935(3) 0.0764(3) 0.3156(2) 0.074(1) 1.000 . Uani d ?
C(4) -0.1129(2) 0.1021(3) 0.3863(2) 0.064(1) 1.000 . Uani d ?
C(5) -0.0487(2) 0.1070(2) 0.4390(2) 0.054(1) 1.000 . Uani d ?
C(6) 0.0365(2) 0.0852(2) 0.4227(2) 0.0431(8) 1.000 . Uani d ?
C(7) 0.1112(2) 0.0890(2) 0.4734(2) 0.0390(7) 1.000 . Uani d ?
C(8) 0.1138(2) 0.1353(2) 0.5407(2) 0.0375(7) 1.000 . Uani d ?
C(9) 0.1876(2) 0.1359(2) 0.5840(2) 0.0368(7) 1.000 . Uani d ?

```

C(10) 0.2595(2) 0.0852(2) 0.5647(1) 0.0378(7) 1.000 . Uani d ?
 C(11) 0.3445(2) 0.0877(2) 0.6002(2) 0.0429(8) 1.000 . Uani d ?
 C(12) 0.3786(2) 0.1555(2) 0.6396(2) 0.051(1) 1.000 . Uani d ?
 C(13) 0.4640(2) 0.1567(3) 0.6615(2) 0.059(1) 1.000 . Uani d ?
 C(14) 0.5169(2) 0.0901(3) 0.6452(2) 0.062(1) 1.000 . Uani d ?
 C(15) 0.4863(2) 0.0237(3) 0.6065(2) 0.060(1) 1.000 . Uani d ?
 C(16) 0.4020(2) 0.0235(2) 0.5832(2) 0.0472(9) 1.000 . Uani d ?
 C(17) 0.3049(2) -0.0427(2) 0.4993(2) 0.0481(9) 1.000 . Uani d ?
 C(18) 0.2516(2) 0.0322(2) 0.5042(2) 0.0415(8) 1.000 . Uani d ?
 C(19) 0.1827(2) 0.0430(2) 0.4538(2) 0.0408(8) 1.000 . Uani d ?
 C(20) 0.1970(2) 0.0189(2) 0.3766(2) 0.0489(9) 1.000 . Uani d ?
 C(21) 0.0399(2) 0.1878(2) 0.5646(2) 0.0382(8) 1.000 . Uani d ?
 C(22) -0.0105(2) 0.1636(2) 0.6245(2) 0.0497(9) 1.000 . Uani d ?
 C(23) -0.0803(2) 0.2112(3) 0.6446(2) 0.072(1) 1.000 . Uani d ?
 C(24) -0.0996(3) 0.2822(3) 0.6070(2) 0.077(1) 1.000 . Uani d ?
 C(25) -0.0493(2) 0.3074(3) 0.5485(2) 0.062(1) 1.000 . Uani d ?
 C(26) 0.0202(2) 0.2600(2) 0.5275(2) 0.0483(9) 1.000 . Uani d ?
 C(27) 0.1893(2) 0.1870(2) 0.6528(2) 0.0377(7) 1.000 . Uani d ?
 C(28) 0.1985(2) 0.1484(2) 0.7209(2) 0.0412(8) 1.000 . Uani d ?
 C(29) 0.2008(2) 0.1955(2) 0.7850(2) 0.050(1) 1.000 . Uani d ?
 C(30) 0.1928(2) 0.2797(3) 0.7816(2) 0.057(1) 1.000 . Uani d ?
 C(31) 0.1833(2) 0.3192(2) 0.7139(2) 0.056(1) 1.000 . Uani d ?
 C(32) 0.1817(2) 0.2729(2) 0.6497(2) 0.0459(9) 1.000 . Uani d ?
 H(1) 0.0006 0.0317 0.2506 0.082 1.000 . Uiso c ?
 H(2) -0.1367 0.0763 0.2787 0.089 1.000 . Uiso c ?
 H(3) -0.1701 0.1164 0.3988 0.076 1.000 . Uiso c ?
 H(4) -0.0626 0.1256 0.4872 0.065 1.000 . Uiso c ?
 H(5) 0.3426 0.2010 0.6513 0.061 1.000 . Uiso c ?
 H(6) 0.4861 0.2030 0.6876 0.071 1.000 . Uiso c ?
 H(7) 0.5748 0.0906 0.6612 0.075 1.000 . Uiso c ?
 H(8) 0.5227 -0.0219 0.5957 0.072 1.000 . Uiso c ?
 H(9) 0.0032 0.1148 0.6512 0.060 1.000 . Uiso c ?
 H(10) -0.1151 0.1945 0.6849 0.087 1.000 . Uiso c ?
 H(11) -0.1479 0.3143 0.6211 0.092 1.000 . Uiso c ?
 H(12) -0.0624 0.3571 0.5228 0.074 1.000 . Uiso c ?
 H(13) 0.0548 0.2772 0.4873 0.058 1.000 . Uiso c ?
 H(14) 0.2032 0.0899 0.7235 0.049 1.000 . Uiso c ?
 H(15) 0.2081 0.1691 0.8313 0.060 1.000 . Uiso c ?
 H(16) 0.1936 0.3114 0.8256 0.069 1.000 . Uiso c ?
 H(17) 0.1780 0.3778 0.7118 0.067 1.000 . Uiso c ?
 H(18) 0.1753 0.2997 0.6035 0.055 1.000 . Uiso c ?

loop_

_atom_site_aniso_label

_atom_site_aniso_U_11

_atom_site_aniso_U_22

_atom_site_aniso_U_33

_atom_site_aniso_U_12

_atom_site_aniso_U_13

_atom_site_aniso_U_23

O(1)	0.067(2)	0.072(2)	0.030(1)	-0.001(1)	-0.004(1)	-
0.005(1)						
O(2)	0.050(1)	0.065(2)	0.050(1)	0.015(1)	-0.004(1)	-
0.001(1)						
O(3)	0.067(2)	0.092(2)	0.041(1)	0.016(1)	0.010(1)	-
0.012(1)						
O(4)	0.069(2)	0.057(2)	0.060(2)	0.012(1)	-0.005(1)	-
0.013(1)						

C(1)	0.057(2)	0.050(2)	0.037(2)	-0.006(1)	-0.006(1)	-
0.002(1)						
C(2)	0.078(3)	0.084(3)	0.042(2)	-0.011(2)	-0.019(2)	-
0.006(2)						
C(3)	0.072(3)	0.091(3)	0.058(2)	-0.013(2)	-0.031(2)	
0.005(2)						
C(4)	0.049(2)	0.079(3)	0.063(2)	-0.009(2)	-0.020(2)	
0.005(2)						
C(5)	0.047(2)	0.068(2)	0.048(2)	-0.007(2)	-0.012(1)	
0.002(2)						
C(6)	0.045(2)	0.049(2)	0.036(1)	-0.006(1)	-0.006(1)	
0.000(1)						
C(7)	0.043(2)	0.046(2)	0.029(1)	-0.006(1)	0.000(1)	
0.003(1)						
C(8)	0.035(1)	0.047(2)	0.030(1)	-0.002(1)	0.001(1)	
0.004(1)						
C(9)	0.035(1)	0.048(2)	0.028(1)	-0.001(1)	0.000(1)	
0.001(1)						
C(10)	0.035(1)	0.047(2)	0.031(1)	-0.001(1)	0.003(1)	
0.004(1)						
C(11)	0.037(2)	0.063(2)	0.029(1)	-0.003(1)	0.002(1)	
0.005(1)						
C(12)	0.036(2)	0.075(2)	0.041(2)	-0.004(2)	0.002(1)	-
0.004(2)						
C(13)	0.043(2)	0.091(3)	0.043(2)	-0.014(2)	-0.002(1)	-
0.007(2)						
C(14)	0.042(2)	0.096(3)	0.049(2)	-0.003(2)	-0.004(1)	
0.005(2)						
C(15)	0.042(2)	0.092(3)	0.046(2)	0.017(2)	0.002(1)	
0.009(2)						
C(16)	0.042(2)	0.067(2)	0.032(1)	0.007(1)	0.004(1)	
0.008(2)						
C(17)	0.046(2)	0.062(2)	0.037(2)	0.005(2)	0.004(1)	
0.003(2)						
C(18)	0.039(1)	0.055(2)	0.031(1)	0.000(1)	0.004(1)	
0.001(1)						
C(19)	0.045(2)	0.047(2)	0.031(1)	-0.004(1)	0.000(1)	
0.000(1)						
C(20)	0.059(2)	0.054(2)	0.034(1)	0.004(2)	0.000(1)	-
0.002(2)						
C(21)	0.036(1)	0.050(2)	0.029(1)	-0.002(1)	-0.001(1)	
0.004(1)						
C(22)	0.040(2)	0.067(2)	0.042(2)	0.001(1)	0.002(1)	
0.015(2)						
C(23)	0.046(2)	0.114(4)	0.056(2)	0.019(2)	0.013(2)	
0.013(2)						
C(24)	0.053(2)	0.107(4)	0.070(3)	0.038(2)	0.001(2)	-
0.002(3)						
C(25)	0.060(2)	0.067(2)	0.059(2)	0.020(2)	-0.016(2)	
0.007(2)						
C(26)	0.049(2)	0.056(2)	0.040(2)	0.000(1)	-0.004(1)	
0.006(2)						
C(27)	0.030(1)	0.052(2)	0.031(1)	0.000(1)	0.002(1)	-
0.002(1)						
C(28)	0.039(1)	0.050(2)	0.035(1)	-0.002(1)	0.001(1)	
0.002(1)						
C(29)	0.042(2)	0.072(2)	0.035(2)	-0.005(2)	0.000(1)	-
0.002(2)						

```

C(30)  0.052(2)    0.074(3)    0.046(2)    0.003(2)    -0.003(1)    -
0.021(2)
C(31)  0.054(2)    0.059(2)    0.054(2)    0.004(2)    -0.005(2)    -
0.013(2)
C(32)  0.043(2)    0.053(2)    0.041(2)    0.001(1)    -0.001(1)
0.000(2)
#-----
-----
_refine_special_details
;
?
;
_refine_ls_structure_factor_coef      F
_refine_ls_matrix_type                full
_refine_ls_weighting_scheme           sigma
_refine_ls_weighting_details          'w = 1/[\s^2^(Fo) +
0.00160|Fo|^2^]'
_refine_ls_hydrogen_treatment         noref
_refine_ls_extinction_method          none
_refine_ls_extinction_coef            ?
_refine_ls_abs_structure_details      ?
_refine_ls_abs_structure_Flack        ?
_refine_ls_number_reflns              3084
_refine_ls_number_parameters          325
_refine_ls_number_restraints          0
_refine_ls_number_constraints         0
_refine_ls_R_factor_all               0.0655
_refine_ls_R_factor_gt                0.0655
_refine_ls_wR_factor_all              0.0992
_refine_ls_wR_factor_ref              0.0992
_refine_ls_goodness_of_fit_all        1.967
_refine_ls_goodness_of_fit_ref        1.967
_refine_ls_shift/su_max               0.0038
_refine_ls_shift/su_mean              0.0005
_refine_diff_density_min              -0.31
_refine_diff_density_max              0.32
#-----
-----
_geom_special_details
;
?
;
loop_
_geom_bond_atom_site_label_1
_geom_bond_atom_site_label_2
_geom_bond_distance
_geom_bond_site_symmetry_1
_geom_bond_site_symmetry_2
_geom_bond_publ_flag
O1 C1 1.379(4) . . yes
O1 C20 1.361(4) . . yes
O2 C16 1.377(4) . . yes
O2 C17 1.376(4) . . yes
O3 C20 1.216(4) . . yes
O4 C17 1.200(4) . . yes
C1 C2 1.383(5) . . yes
C1 C6 1.391(4) . . yes
C2 C3 1.364(6) . . yes

```

```
C2 H1 0.95 . . no
C3 C4 1.383(6) . . yes
C3 H2 0.95 . . no
C4 C5 1.387(4) . . yes
C4 H3 0.95 . . no
C5 C6 1.408(5) . . yes
C5 H4 0.95 . . no
C6 C7 1.487(4) . . yes
C7 C8 1.432(4) . . yes
C7 C19 1.386(4) . . yes
C8 C9 1.395(4) . . yes
C8 C21 1.495(4) . . yes
C9 C10 1.433(4) . . yes
C9 C27 1.496(4) . . yes
C10 C11 1.475(4) . . yes
C10 C18 1.398(4) . . yes
C11 C12 1.411(5) . . yes
C11 C16 1.405(4) . . yes
C12 C13 1.392(4) . . yes
C12 H5 0.95 . . no
C13 C14 1.387(6) . . yes
C13 H6 0.95 . . no
C14 C15 1.368(6) . . yes
C14 H7 0.95 . . no
C15 C16 1.382(4) . . yes
C15 H8 0.95 . . no
C17 C18 1.470(5) . . yes
C18 C19 1.423(4) . . yes
C19 C20 1.472(4) . . yes
C21 C22 1.398(4) . . yes
C21 C26 1.380(4) . . yes
C22 C23 1.383(5) . . yes
C22 H9 0.95 . . no
C23 C24 1.367(6) . . yes
C23 H10 0.95 . . no
C24 C25 1.382(6) . . yes
C24 H11 0.95 . . no
C25 C26 1.382(5) . . yes
C25 H12 0.95 . . no
C26 H13 0.95 . . no
C27 C28 1.390(4) . . yes
C27 C32 1.393(4) . . yes
C28 C29 1.390(4) . . yes
C28 H14 0.95 . . no
C29 C30 1.366(5) . . yes
C29 H15 0.95 . . no
C30 C31 1.391(5) . . yes
C30 H16 0.95 . . no
C31 C32 1.385(5) . . yes
C31 H17 0.95 . . no
C32 H18 0.95 . . no
#-----
-----
loop_
_geom_angle_atom_site_label_1
_geom_angle_atom_site_label_2
_geom_angle_atom_site_label_3
_geom_angle
```

```

_geom_angle_site_symmetry_1
_geom_angle_site_symmetry_2
_geom_angle_site_symmetry_3
_geom_angle_publ_flag
C1 O1 C20 122.1(3) . . . yes
C16 O2 C17 121.3(3) . . . yes
O1 C1 C2 114.5(3) . . . yes
O1 C1 C6 122.5(3) . . . yes
C2 C1 C6 123.1(4) . . . yes
C1 C2 C3 119.5(4) . . . yes
C1 C2 H1 120.3 . . . no
C3 C2 H1 120.3 . . . no
C2 C3 C4 120.1(3) . . . yes
C2 C3 H2 120.0 . . . no
C4 C3 H2 120.0 . . . no
C3 C4 C5 119.9(4) . . . yes
C3 C4 H3 120.0 . . . no
C5 C4 H3 120.0 . . . no
C4 C5 C6 121.6(3) . . . yes
C4 C5 H4 119.2 . . . no
C6 C5 H4 119.2 . . . no
C1 C6 C5 115.6(3) . . . yes
C1 C6 C7 117.4(3) . . . yes
C5 C6 C7 126.9(3) . . . yes
C6 C7 C8 124.8(3) . . . yes
C6 C7 C19 116.8(3) . . . yes
C8 C7 C19 118.4(3) . . . yes
C7 C8 C9 120.5(3) . . . yes
C7 C8 C21 121.4(3) . . . yes
C9 C8 C21 118.0(3) . . . yes
C8 C9 C10 120.3(3) . . . yes
C8 C9 C27 119.3(3) . . . yes
C10 C9 C27 120.3(2) . . . yes
C9 C10 C11 125.6(3) . . . yes
C9 C10 C18 118.2(3) . . . yes
C11 C10 C18 116.0(3) . . . yes
C10 C11 C12 125.5(3) . . . yes
C10 C11 C16 117.3(3) . . . yes
C12 C11 C16 116.3(3) . . . yes
C11 C12 C13 121.1(3) . . . yes
C11 C12 H5 119.4 . . . no
C13 C12 H5 119.4 . . . no
C12 C13 C14 119.9(4) . . . yes
C12 C13 H6 120.1 . . . no
C14 C13 H6 120.1 . . . no
C13 C14 C15 120.6(3) . . . yes
C13 C14 H7 119.7 . . . no
C15 C14 H7 119.7 . . . no
C14 C15 C16 119.4(4) . . . yes
C14 C15 H8 120.3 . . . no
C16 C15 H8 120.3 . . . no
O2 C16 C11 122.0(3) . . . yes
O2 C16 C15 115.3(3) . . . yes
C11 C16 C15 122.7(3) . . . yes
O2 C17 O4 116.7(3) . . . yes
O2 C17 C18 116.6(3) . . . yes
O4 C17 C18 126.2(3) . . . yes
C10 C18 C17 120.1(3) . . . yes

```

```

C10 C18 C19 119.7(3) . . . yes
C17 C18 C19 119.4(3) . . . yes
C7 C19 C18 120.7(3) . . . yes
C7 C19 C20 120.5(3) . . . yes
C18 C19 C20 117.7(3) . . . yes
O1 C20 O3 116.9(3) . . . yes
O1 C20 C19 117.4(3) . . . yes
O3 C20 C19 125.3(3) . . . yes
C8 C21 C22 120.1(3) . . . yes
C8 C21 C26 120.6(3) . . . yes
C22 C21 C26 119.3(3) . . . yes
C21 C22 C23 119.6(3) . . . yes
C21 C22 H9 120.2 . . . no
C23 C22 H9 120.2 . . . no
C22 C23 C24 120.5(4) . . . yes
C22 C23 H10 119.8 . . . no
C24 C23 H10 119.8 . . . no
C23 C24 C25 120.4(3) . . . yes
C23 C24 H11 119.8 . . . no
C25 C24 H11 119.8 . . . no
C24 C25 C26 119.6(4) . . . yes
C24 C25 H12 120.2 . . . no
C26 C25 H12 120.2 . . . no
C21 C26 C25 120.6(3) . . . yes
C21 C26 H13 119.7 . . . no
C25 C26 H13 119.7 . . . no
C9 C27 C28 119.7(3) . . . yes
C9 C27 C32 120.9(3) . . . yes
C28 C27 C32 119.3(3) . . . yes
C27 C28 C29 120.1(3) . . . yes
C27 C28 H14 120.0 . . . no
C29 C28 H14 120.0 . . . no
C28 C29 C30 120.2(3) . . . yes
C28 C29 H15 119.9 . . . no
C30 C29 H15 119.9 . . . no
C29 C30 C31 120.4(3) . . . yes
C29 C30 H16 119.8 . . . no
C31 C30 H16 119.8 . . . no
C30 C31 C32 119.8(3) . . . yes
C30 C31 H17 120.1 . . . no
C32 C31 H17 120.1 . . . no
C27 C32 C31 120.2(3) . . . yes
C27 C32 H18 119.9 . . . no
C31 C32 H18 119.9 . . . no

```

```

#-----
-----

```

```

loop_
_geom_contact_atom_site_label_1
_geom_contact_atom_site_label_2
_geom_contact_distance
_geom_contact_site_symmetry_1
_geom_contact_site_symmetry_2
_geom_contact_publ_flag
O1 C31 3.379(4) . 7_554 no
O1 C30 3.415(5) . 7_554 no
O2 C15 3.436(4) . 5_656 no
O2 C26 3.551(4) . 6_545 no
O2 C25 3.594(5) . 6_545 no

```

```

O3          C28          3.413(4)    . 4_554 no
O3          C29          3.433(5)    . 4_554 no
C11         C25          3.590(4)    . 2_556 no
C14         C29          3.570(5)    . 8_556 no
#-----
-----
loop_
_geom_torsion_atom_site_label_1
_geom_torsion_atom_site_label_2
_geom_torsion_atom_site_label_3
_geom_torsion_atom_site_label_4
_geom_torsion_site_symmetry_1
_geom_torsion_site_symmetry_2
_geom_torsion_site_symmetry_3
_geom_torsion_site_symmetry_4
_geom_torsion
_geom_torsion_publ_flag
O1 C1 C2 C3 . . . . 178.0(4) no
O1 C1 C6 C5 . . . . -175.4(3) no
O1 C1 C6 C7 . . . . 2.6(5) no
O1 C20 C19 C7 . . . . -15.5(5) no
O1 C20 C19 C18 . . . . 176.5(3) no
O2 C16 C11 C10 . . . . -6.7(4) no
O2 C16 C11 C12 . . . . -176.4(3) no
O2 C16 C15 C14 . . . . 176.9(3) no
O2 C17 C18 C10 . . . . -20.0(4) no
O2 C17 C18 C19 . . . . 170.3(3) no
O3 C20 O1 C1 . . . . -171.5(3) no
O3 C20 C19 C7 . . . . 156.7(4) no
O3 C20 C19 C18 . . . . -11.3(5) no
O4 C17 O2 C16 . . . . -175.7(3) no
O4 C17 C18 C10 . . . . 151.7(3) no
O4 C17 C18 C19 . . . . -18.0(5) no
C1 O1 C20 C19 . . . . 1.3(5) no
C1 C2 C3 C4 . . . . -2.3(7) no
C1 C6 C5 C4 . . . . -3.3(5) no
C1 C6 C7 C8 . . . . 164.8(3) no
C1 C6 C7 C19 . . . . -16.0(4) no
C2 C1 O1 C20 . . . . -175.5(3) no
C2 C1 C6 C5 . . . . 4.9(5) no
C2 C1 C6 C7 . . . . -177.1(3) no
C2 C3 C4 C5 . . . . 3.8(7) no
C3 C2 C1 C6 . . . . -2.3(6) no
C3 C4 C5 C6 . . . . -0.9(6) no
C4 C5 C6 C7 . . . . 178.9(4) no
C5 C6 C7 C8 . . . . -17.4(5) no
C5 C6 C7 C19 . . . . 161.8(3) no
C6 C1 O1 C20 . . . . 4.7(5) no
C6 C7 C8 C9 . . . . -179.0(3) no
C6 C7 C8 C21 . . . . -2.3(5) no
C6 C7 C19 C18 . . . . -169.9(3) no
C6 C7 C19 C20 . . . . 22.5(4) no
C7 C8 C9 C10 . . . . -4.6(4) no
C7 C8 C9 C27 . . . . 178.1(3) no
C7 C8 C21 C22 . . . . 109.0(3) no
C7 C8 C21 C26 . . . . -70.5(4) no
C7 C19 C18 C10 . . . . -17.9(4) no
C7 C19 C18 C17 . . . . 151.8(3) no

```


C8 C7 C19 C18 9.3(4) no
C8 C7 C19 C20 -158.3(3) no
C8 C9 C10 C11 172.0(3) no
C8 C9 C10 C18 -3.8(4) no
C8 C9 C27 C28 116.8(3) no
C8 C9 C27 C32 -63.2(4) no
C8 C21 C22 C23 -177.9(3) no
C8 C21 C26 C25 178.4(3) no
C9 C8 C7 C19 1.9(4) no
C9 C8 C21 C22 -74.2(4) no
C9 C8 C21 C26 106.3(3) no
C9 C10 C11 C12 -22.9(5) no
C9 C10 C11 C16 168.5(3) no
C9 C10 C18 C17 -154.9(3) no
C9 C10 C18 C19 14.8(4) no
C9 C27 C28 C29 179.5(3) no
C9 C27 C32 C31 179.9(3) no
C10 C9 C8 C21 178.6(3) no
C10 C9 C27 C28 -60.5(4) no
C10 C9 C27 C32 119.6(3) no
C10 C11 C12 C13 -170.2(3) no
C10 C11 C16 C15 172.8(3) no
C10 C18 C19 C20 150.0(3) no
C11 C10 C9 C27 -10.7(4) no
C11 C10 C18 C17 28.9(4) no
C11 C10 C18 C19 -161.4(3) no
C11 C12 C13 C14 -0.6(5) no
C11 C16 O2 C17 16.5(5) no
C11 C16 C15 C14 -2.5(5) no
C12 C11 C10 C18 153.0(3) no
C12 C11 C16 C15 3.1(5) no
C12 C13 C14 C15 1.3(6) no
C13 C12 C11 C16 -1.5(5) no
C13 C14 C15 C16 0.3(6) no
C15 C16 O2 C17 -163.0(3) no
C16 O2 C17 C18 -3.2(4) no
C16 C11 C10 C18 -15.6(4) no
C17 C18 C19 C20 -40.2(4) no
C18 C10 C9 C27 173.5(3) no
C19 C7 C8 C21 178.6(3) no
C21 C8 C9 C27 1.3(4) no
C21 C22 C23 C24 -0.9(6) no
C21 C26 C25 C24 -0.1(6) no
C22 C21 C26 C25 -1.0(5) no
C22 C23 C24 C25 -0.3(7) no
C23 C22 C21 C26 1.5(5) no
C23 C24 C25 C26 0.8(7) no
C27 C28 C29 C30 1.0(5) no
C27 C32 C31 C30 0.1(5) no
C28 C27 C32 C31 0.0(5) no
C28 C29 C30 C31 -0.9(5) no
C29 C28 C27 C32 -0.6(4) no
C29 C30 C31 C32 0.3(5) no

#-----

Annexe 2 : Rapport d'étude de dichroïsme circulaire par Dr. Jeanne Crassous

Circular dichroism and absolute configuration determination

General

Circular dichroism (CD in $M^{-1} cm^{-1}$, concentrations $1-3 \cdot 10^{-4} M$) spectra have been measured on a Jasco J-815 Circular Dichroism Spectrometer (IFR140 facility - Université de Rennes 1). Theoretical calculations have been conducted with the Gaussian 09 software¹ Circular dichroism spectra were obtained by TD-DFT using the B3LYP² functional and the TZVP³ basis set.

Results

The molecules studied **3-5** are displayed in Figure 1 and their experimental CD spectra are depicted respectively in Figures 2-4. Note that these compounds are different solvates⁴ and show different solubility in different solvents. Anyway, their CD spectra do not change with the solvent and the enantiomers display mirror-image relationship. The CD spectra show moderate magnitude ($-30 M^{-1} cm^{-1} < \Delta\epsilon < +30 M^{-1} cm^{-1}$). Indeed, compound (-)-**3** displays two positive bands between 230-280 nm ($\Delta\epsilon \sim +20 M^{-1} cm^{-1}$), one negative band at 304 nm ($\Delta\epsilon = -22 M^{-1} cm^{-1}$) and one small positive band at 334 nm ($\Delta\epsilon = +4 M^{-1} cm^{-1}$). Compound (+)-**4** displays two positive bands between 230-270 nm ($\Delta\epsilon \sim +10 M^{-1} cm^{-1}$) accompanied with a small negative band ($\lambda = 256 nm$, $\Delta\epsilon = -5 M^{-1} cm^{-1}$), two negative bands at 280 nm ($\Delta\epsilon = -9 M^{-1} cm^{-1}$) and 310 nm ($\Delta\epsilon = -9 M^{-1} cm^{-1}$) and one positive band at 405 nm ($\Delta\epsilon = +4 M^{-1} cm^{-1}$). Finally, compound (+)-**5** displays two negative bands between 237 and 257 nm ($\Delta\epsilon \sim -15$ and $-9 M^{-1} cm^{-1}$ respectively), one negative band at 290 nm ($\Delta\epsilon = -16 M^{-1} cm^{-1}$) and one positive band at 344 nm ($\Delta\epsilon = +6 M^{-1} cm^{-1}$). Overall, all three compounds have the same overall CD shape, as depicted in Figures 5-6. The biggest difference is that the two positive bands between 230-270 nm in (-)-**3** and (+)-**4** become negative in (+)-**5**. This analogy between spectra is important to note since *i*) it shows that the compounds display the same type of axial chirality,⁵ *ii*) enantiomers (-)-**3**, (+)-**4** and (+)-**5** may possess the same stereochemistry.

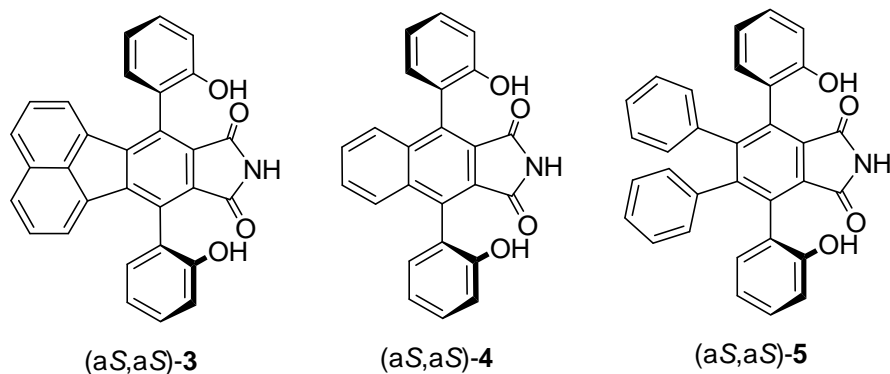


Figure 1. Chemical structure of **3-5** all presenting the axial (aS,aS) stereochemistry.

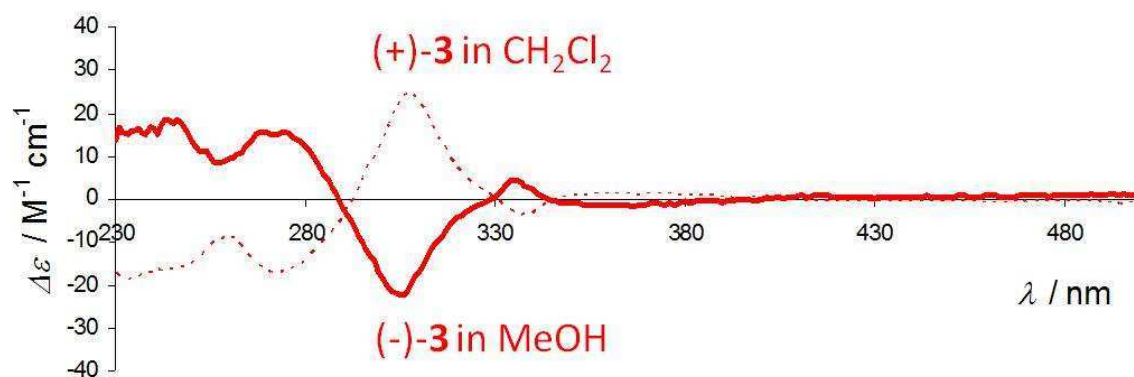


Figure 2. Experimental CD spectra of (+)- and (-)-**3** enantiomers.

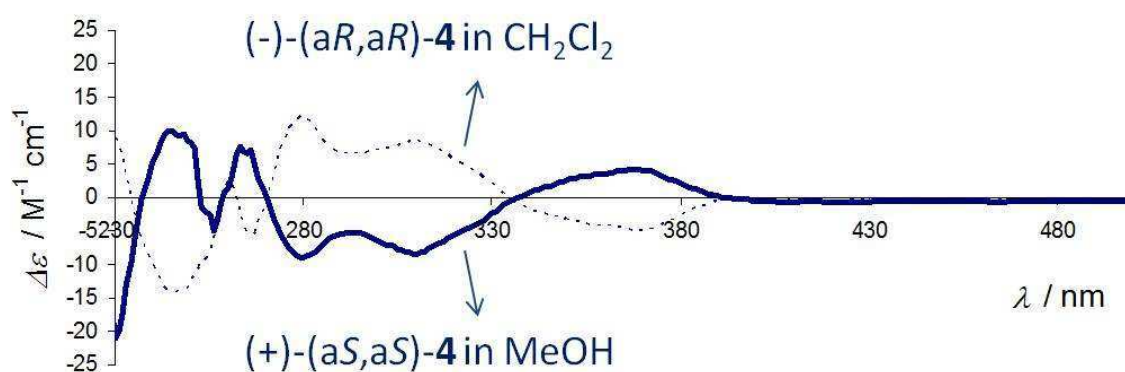


Figure 3. Experimental CD spectra of (+)- and (-)-**4** enantiomers.

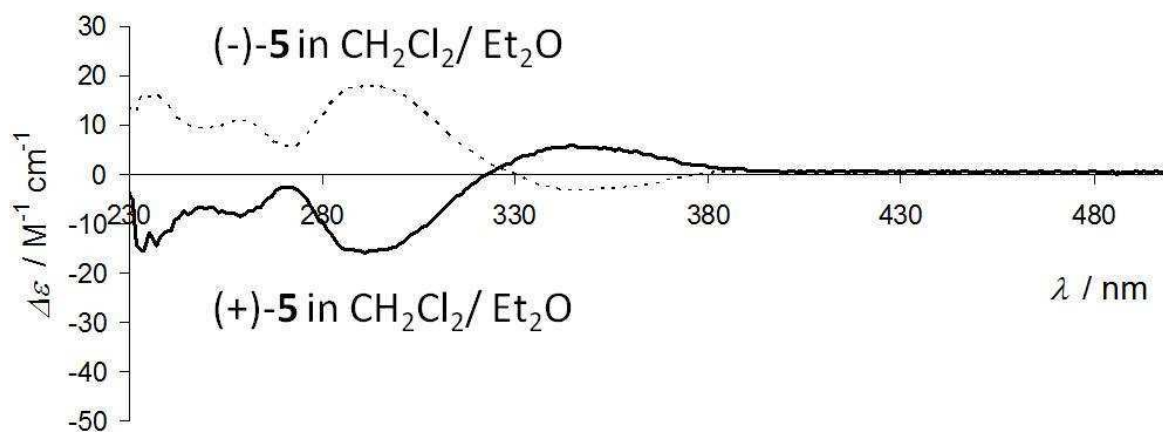


Figure 4. Experimental CD spectra of (+)- and (-)-**5** enantiomers.

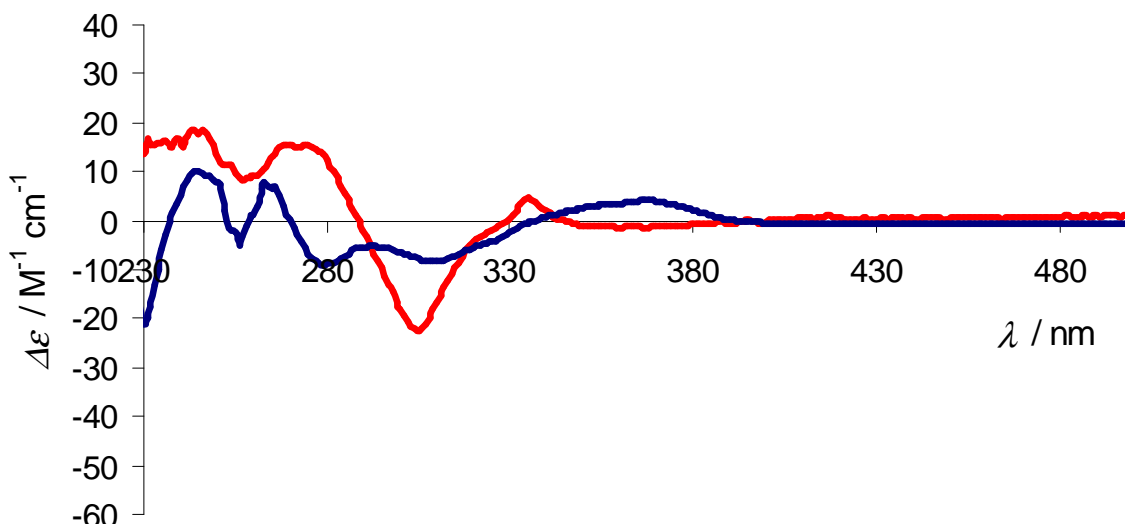


Figure 5. Comparison of experimental CD spectra of (-)-**3** (red) and (+)-**4** (blue).

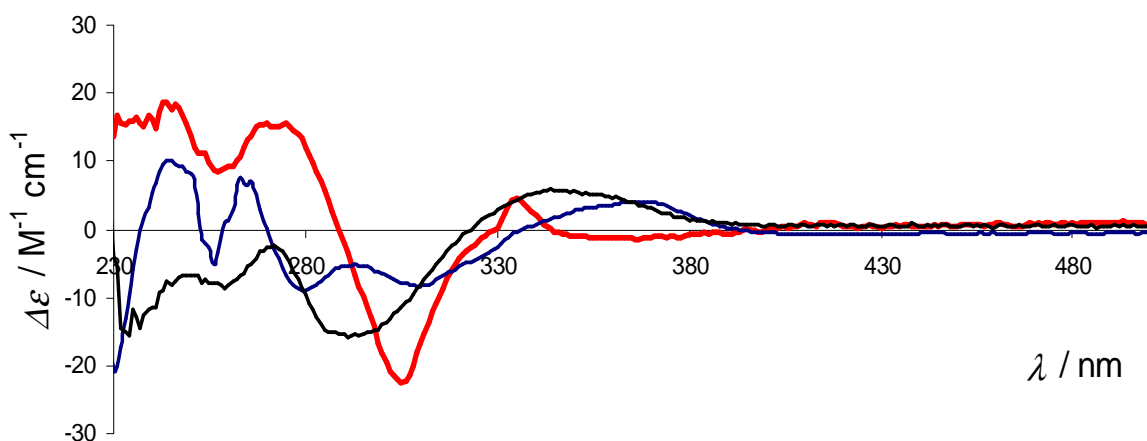


Figure 6. Comparison of experimental CD spectra of (-)-**3** (red) and (+)-**4** (blue) and (+)-**5** (black).

From previous work conducted in the Einhorn group,⁵ the (+)-(a*S*,a*S*)-**4** and (-)-(a*R*,a*R*)-**4** absolute configuration could be determined by X-ray crystallography. This is in agreement with our theoretical results. Indeed, starting with the X-ray structure for the molecular structure and geometry of (a*S*,a*S*)-**4**, optimizing it with Gaussian at the B3LYP/TZVP level and then calculating the CD spectra by TD-DFT at the same level of theory led to the CD depicted in Figure 7. By comparing the overall theoretical CD shape with the experimental one, and provided a red shift (-0.5 eV) is applied to the calculated CD (Figure 8), the (+)-(a*S*,a*S*)-**4** absolute configuration is obtained and is in agreement with previous results.⁵

Similarly, theoretical calculations on (a*S*,a*S*)-**3** (see results in Figure 9) and comparison with (-)-**3** provided a blue shift (+0.25 eV) is applied to the calculated CD (Figure 10) yields the (-)-(a*S*,a*S*)-**3** and (+)-(a*R*,a*R*)-**3** absolute configurations. This result is further ascertained by the fact that (-)-**3** (red) and (+)-**4** have the same CD shape as depicted in Figure 5.

The theoretical calculations on (a*S*,a*S*)-**5** gave a different CD shape (see Figure 11). This may be due to a propeller-like geometry that appears in the optimized structure but which does not exist in solution. More appropriate calculations taking into account different conformations and the solvent should be conducted to better reproduce the experimental CD. However, by using the same analogy in the experimental CD (Figure 6), one can predict the

(+)-(a*S*,a*S*)-**5** and (-)-(a*R*,a*R*)-**5** absolute configurations, but this should be confirmed by other methods.

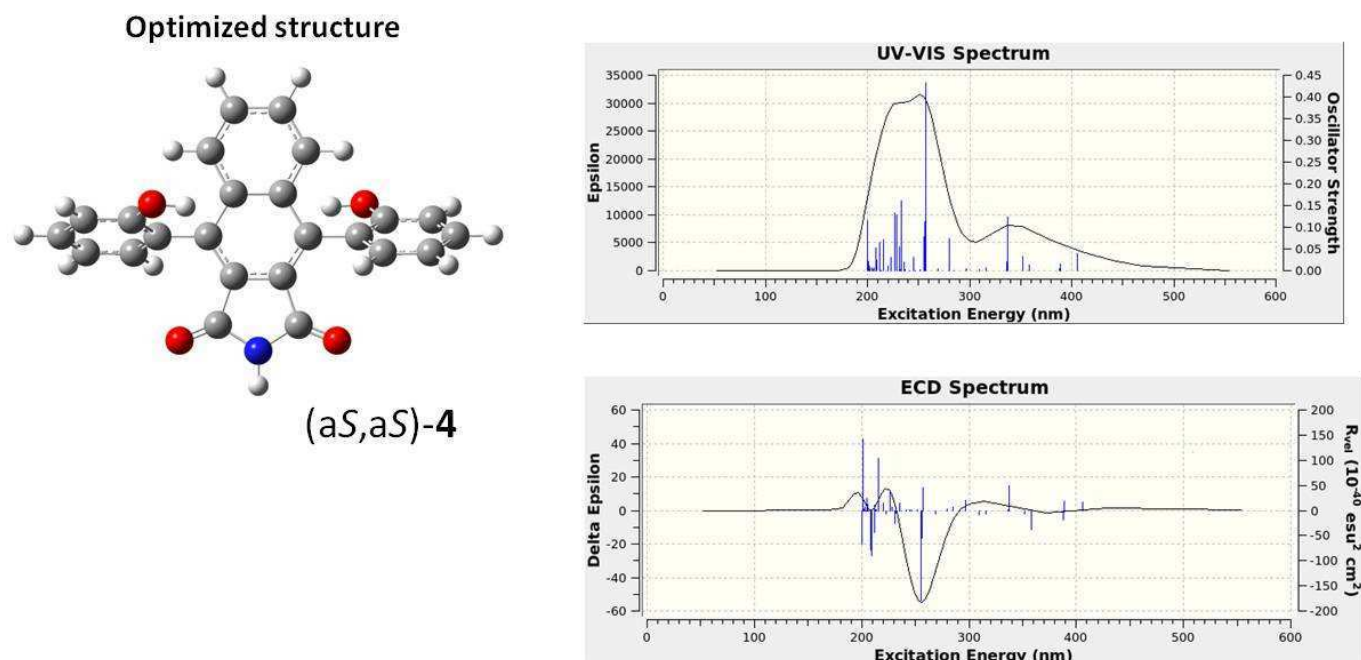


Figure 7. Results obtained for UV and CD spectra of (a*S*,a*S*)-**4** by TD-DFT calculations

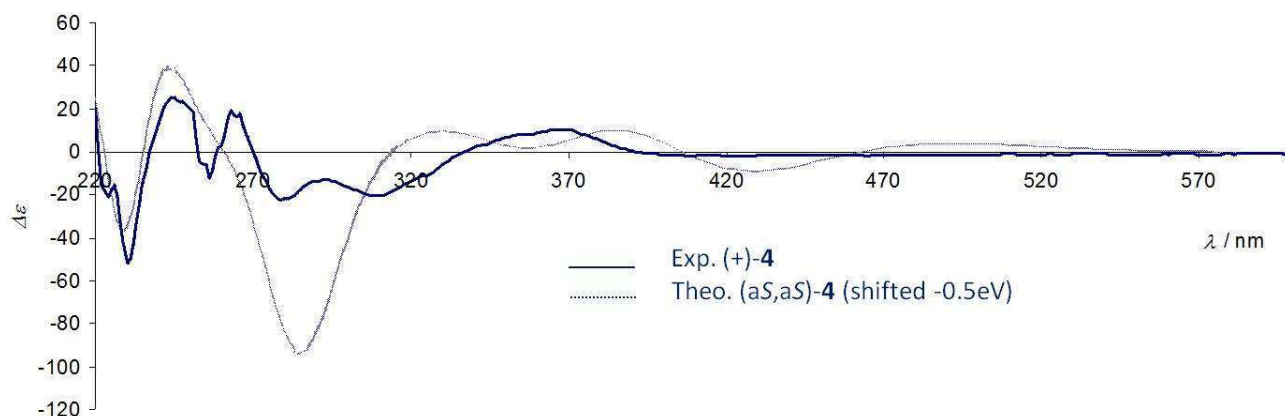


Figure 8. Comparison of experimental and theoretical CD spectra of (a*S*,a*S*)-(+)-**4**

Conclusion

The experimental and theoretical CD spectra have been studied and the (-)-(a*S*,a*S*)-**3** and (+)-(a*R*,a*R*)-**3** and (+)-(a*S*,a*S*)-**5** and (-)-(a*R*,a*R*)-**5** absolute configurations may be proposed, although they should be confirmed by other methods for compound **5**. Unfortunately the use of vibrational circular dichroism (VCD) was not appropriate for these molecules due to solubility problems.

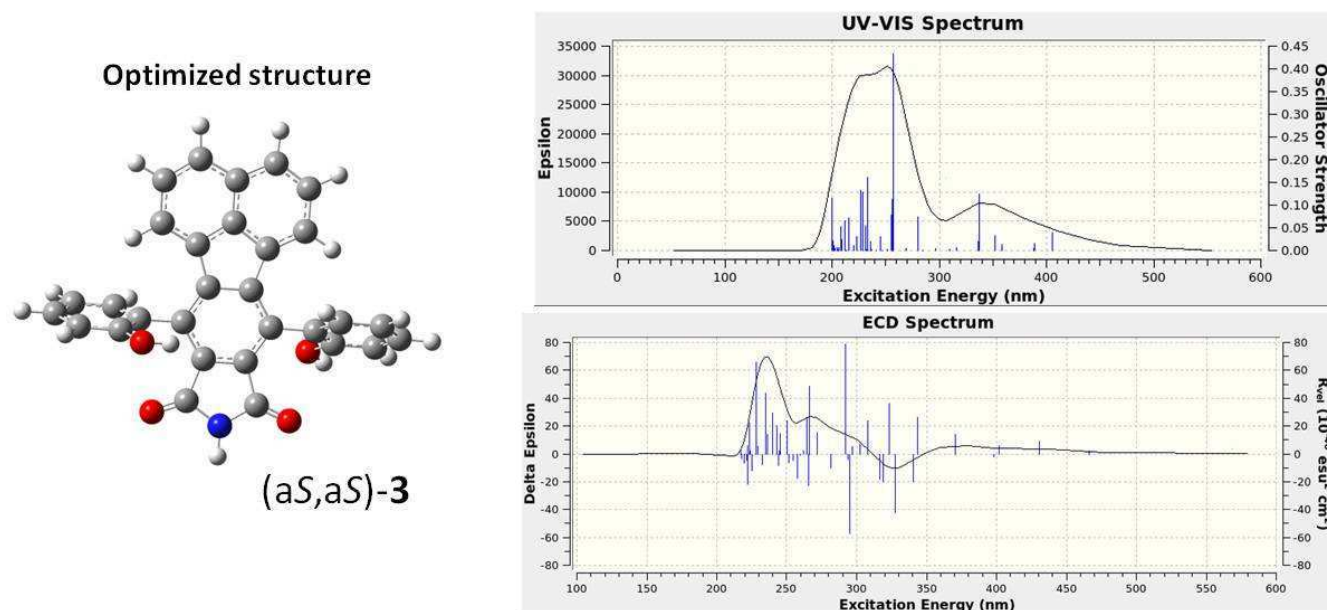


Figure 9. Results obtained for UV and CD spectra of (aS,aS)-3 by TD-DFT calculations

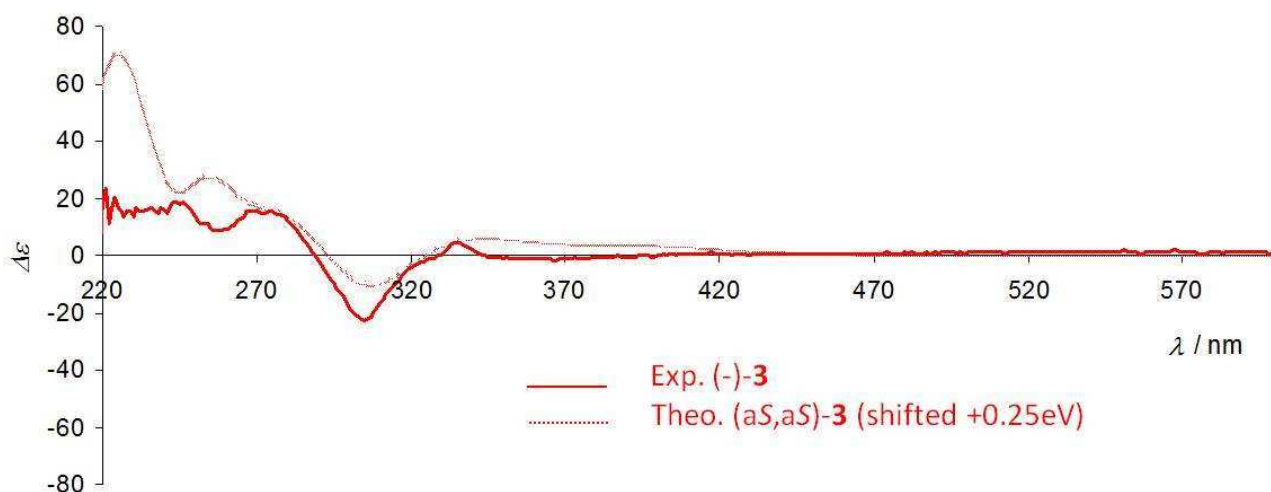


Figure 10. Comparison of experimental and theoretical CD spectra of (aS,aS)-(-)-3

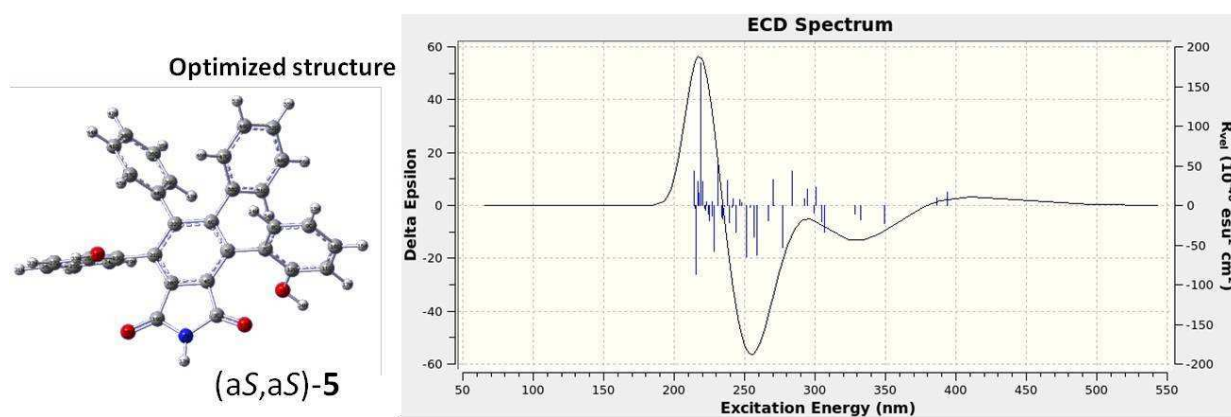


Figure 11. Results obtained for CD spectrum of (aS,aS)-5 by TD-DFT calculations

References

- ¹ Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- ² P.J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- ³ A.Schaefer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.
- ⁴ For example (-)-**3** and (+)-**4** crystallize with 4-hydroxy-4-methylpentan-2-one.
- ⁵ a) M. Nechab, D. B. M. Panchal, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 1681. b) M. Nechab, D. N. Kumar, C. Philouze, C. Einhorn, J. Einhorn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3080.

Bibliographie

- ¹ Sheldon, R. A., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.
- ² Weber, M.; Weber, M.; Kleine-Boymann, M., In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.
- ³ Hock, H.; Lang, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 257–264.
- ⁴ Weissermel, K.; Arpe, H.-J., *Industrial organic chemistry important raw materials and intermediates*; Second, Revised and Extended ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 1993, pp. 333–379.
- ⁵ Wittcoff, H.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*; 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2004, pp. 269–284.
- ⁶ Cavani, F.; Teles, J. H., *ChemSusChem* **2009**, *2*, 508–534.
- ⁷ Wittcoff, H.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*; 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2004, pp. 285–294.
- ⁸ (a) Sato, K.; Aokil, M.; Noyori, R., *Science* **1998**, *281*, 1646–1647; (b) Noyori, R.; Aoki, M.; Sato, K., *Chem. Commun.* **2003**, 1977.
- ⁹ Pour une revue sur l'utilisation industrielle de permanganates en tant qu'oxydant, voir : Singh, N.; Lee, D. G., *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 599–603.
- ¹⁰ Walling, C., In *Active Oxygen in Chemistry*; Chapman and Hall: London, 1995, p. 24.
- ¹¹ Recupero, F.; Punta, C., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3800–3842.
- ¹² Dopel, R.; Gailer, K.; Wigner, E., *Phys. Z.* **1934**, *35*, 336–337.
- ¹³ Schweitzer, C.; Schmidt, R., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685–1758.
- ¹⁴ Clennan, E. L.; Pace, A., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665–6691.
- ¹⁵ Smith, M.; March, J., *March's advanced organic chemistry reactions, mechanisms, and structure*; 6th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, 2007, pp. 967–970.
- ¹⁶ Stahl, S. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420.
- ¹⁷ Stahl, S. S., *Science* **2005**, *309*, 1824–1826.
- ¹⁸ (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Rüttinger, R.; Kojer, H., *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182; (b) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 80–88.
- ¹⁹ Piera, J.; Bäckvall, J.-E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506–3523.
- ²⁰ Hagen, J., *Industrial catalysis a practical approach*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
- ²¹ Botas, J. A.; Bravo, M.; Escola, J. M.; García, P., *J. Mater. Cycles Waste Manage.* **2006**, *8*, 122–125.
- ²² (a) Barton, D. H. R.; Gastiger, M. J.; Motherwell, W. B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 41; (b) Barton, D. H. R.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1979–1982.
- ²³ Barton, D. H. R.; Boivin, J.; Gastiger, M.; Morzycki, J.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Ozbalik, N.; Schwartzentruber, K. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 947–955.
- ²⁴ Barton, D. H. R.; Doller, D., *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 504–512.
- ²⁵ Murahashi, S.; Oda, Y.; Naota, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7913–7914.
- ²⁶ Komiya, N.; Naota, T.; Murahashi, S.-I., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1633–1636.
- ²⁷ Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Komiya, N., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8059–8062.
- ²⁸ Murahashi, S.-I.; Zhou, X.-G.; Komiya, N., *Synlett* **2003**, 0321–0324.
- ²⁹ Neumann, R., In *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp. 223–251.
- ³⁰ Amorati, R.; Lucarini, M.; Mugnaini, V.; Pedulli, G. F.; Minisci, F.; Recupero, F.; Fontana, F.; Astolfi, P.; Greci, L., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1747–1754.
- ³¹ Koshino, N.; Cai, Y.; Espenson, J. H., *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4262–4267.
- ³² Mahoney, L. R.; Mendenhall, G. D.; Ingold, K. U., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8610–8614.

- ³³ Montanari, F.; Quici, S.; Henry-Riyad, H.; Tidwell, T. T.; Studer, A.; Vogler, T., In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, Ed.; Chichester, UK, 2007.
- ³⁴ Annunziatini, C.; Gerini, M. F.; Lanzalunga, O.; Lucarini, M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3431–3438.
- ³⁵ Hermans, I.; Jacobs, P.; Peeters, J., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 686.
- ³⁶ daSilva, G.; Bozzelli, J. W., *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 5760–5765.
- ³⁷ Pour une liste des énergies de dissociation de liaisons C-H de nombreux substrats, voir : Brocks, J. J.; Beckhaus, H. D.; Beckwith, A. L. J.; Rüchardt, C., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1935–1943.
- ³⁸ (a) réf. 35; (b) Arnaud, R.; Milet, A.; Adamo, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1967–1972; (c) Hermans, I.; Vereecken, L.; Jacobs, P. A.; Peeters, J., *Chem. Commun.* **2004**, 1140; (d) Hermans, I.; Jacobs, P. A.; Peeters, J., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *251*, 221–228; (e) Hermans, I.; Peeters, J.; Jacobs, P. A., *Top. Catal.* **2008**, *50*, 124–132.
- ³⁹ Travaux d'Espenson *et coll.* : (a) réf. 31; (b) Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9364–9370; (c) Cai, Y.; Koshino, N.; Saha, B.; Espenson, J. H., *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 238–243.
- ⁴⁰ Dans le cas de l'autoxydation, la lente réaction de propagation (6) est probablement à l'origine des problèmes de sélectivité et d'efficacité (réaction de terminaison favorisée par l'accumulation de radicaux peroxy).
- ⁴¹ Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *251*, 200–214.
- ⁴² Yoshino, Y.; Hayashi, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6810–6813.
- ⁴³ Masui, M.; Ueshima, T.; Ozaki, S., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 479.
- ⁴⁴ Ueda, C.; Noyama, M.; Ohmori, H.; Masui, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1372–1377.
- ⁴⁵ Iwahama, T.; Syojyo, K.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 255–260.
- ⁴⁶ Coseri, S., *Catal. Rev.: Sci. Eng.* **2009**, *51*, 218–292.
- ⁴⁷ (a) Masui, M.; Hara, S.; Ueshima, T.; Kawaguchi, T.; Ozaki, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4209–4211; (b) Masui, M.; Hosomi, K.; Tsuchida, K.; Ozaki, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4798–4802.
- ⁴⁸ (a) Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P., *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *16*, 231–240; (b) Baiocco, P.; Barreca, A. M.; Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 191–197.
- ⁴⁹ Shibamoto, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 505–508.
- ⁵⁰ Lemaire, H.; Rassat, A., *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2245–2248.
- ⁵¹ Soo Kim, S.; Rajagopal, G., *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2237–2243.
- ⁵² Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Chem. Commun.* **2004**, 1500.
- ⁵³ Sakaguchi, S.; Eikawa, M.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7075–7078.
- ⁵⁴ Sakaguchi, S.; Nishiwaki, Y.; Kitamura, T.; Ishii, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 222–224.
- ⁵⁵ Isozaki, S.; Nishiwaki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Chem. Commun.* **2001**, 1352–1353.
- ⁵⁶ Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 199–202.
- ⁵⁷ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal, C.; Pierre, J.-L., *Chem. Commun.* **1997**, 447–448.
- ⁵⁸ Coseri, S., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 1725–1729.
- ⁵⁹ Grochowski, E.; Bolesławska, T.; Jurczak, J., *Synthesis* **1977**, 1977, 718–720.
- ⁶⁰ (a) Foricher, J.; Fürbringer, C.; Pfoertner, K. H., EP Patent 0198351 **1986**; (b) US Patent 5,030,739 **1991**.
- ⁶¹ Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, Y., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934–3935.
- ⁶² Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520–4526.
- ⁶³ Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 393–427.
- ⁶⁴ Tong, X.; Xu, J.; Miao, H., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1953–1957.
- ⁶⁵ Sakaguchi, S.; Kato, S.; Iwahama, T.; Ishii, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1237–1240.

- ⁶⁶ Ishii, Y.; Kato, S.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4993–4996.
- ⁶⁷ Wittcoff, H.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*; 2nd ed.; Wiley-Interscience, 2004, pp. 320–337.
- ⁶⁸ Marcadal-Abbadì, C., *Radicaux organiques et catalyse : nouveaux systèmes d'oxydation d'alcanes activés - Synthèse et mise en oeuvre de N-hydroxyimides chiraux*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **1998**.
- ⁶⁹ (a) Aoki, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Tetrahedron* **2005**, 61, 5219–5222; (b) Fukuda, O.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 809–813.
- ⁷⁰ Arends, I. W. C. E.; Sasidharan, M.; Kühnle, A.; Duda, M.; Jost, C.; Sheldon, R. A., *Tetrahedron* **2002**, 58, 9055–9061.
- ⁷¹ (a) Wang, K.; Benitez, F.; Lattner, J., WO Patent 2010098916A2 **2010**; (b) Wang, K.; Garcia, R., WO Patent 2012067711A1 **2012**.
- ⁷² Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6923–6926.
- ⁷³ Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6502–6507.
- ⁷⁴ Minisci, F.; Punta, C.; Recupero, F.; Fontana, F.; Pedulli, G. F., *Chem. Commun.* **2002**, 688–689.
- ⁷⁵ Minisci, F.; Recupero, F.; Cecchetto, A.; Gambarotti, C.; Punta, C.; Faletti, R.; Paganelli, R.; Pedulli, G. F., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 109–119.
- ⁷⁶ Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Chem. Commun.* **1999**, 727–728.
- ⁷⁷ Minisci, F.; Gambarotti, C.; Pierini, M.; Porta, O.; Punta, C.; Recupero, F.; Lucarini, M.; Mugnaini, V., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1421–1424.
- ⁷⁸ Sakaguchi, S.; Takase, T.; Iwahama, T.; Ishii, Y., *Chem. Commun.* **1998**, 2037–2038.
- ⁷⁹ Karimi, B.; Rajabi, J., *Synthesis* **2003**, 2373–2377.
- ⁸⁰ Karimi, B.; Rajabi, J., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2841–2844.
- ⁸¹ Pour une revue sur toutes les réactions catalysées par NHPI, voir : Ishii, Y.; Sakaguchi, S., In *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp. 119–163.
- ⁸² (a) Sawatari, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2053–2056; (b) Hirai, N.; Sawatari, N.; Nakamura, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6587–6590; (c) Hirai, N.; Kagayama, T.; Tatsukawa, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8277–8280.
- ⁸³ Baucherel, X.; Gonsalvi, L.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 286–296.
- ⁸⁴ La BDE du NHS a été calculée ultérieurement par Hermans *et coll.* (réf. 35) et s'avère en moyenne 3 kcal/mol inférieure à celle du NHPI, ce qui remet en question l'hypothèse de Sheldon.
- ⁸⁵ Baucherel, X.; Arends, I. W. C. E.; Ellwood, S.; Sheldon, R. A., *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 426–428.
- ⁸⁶ Sawatari, N.; Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7889–7891.
- ⁸⁷ Guha, S. K.; Obora, Y.; Ishihara, D.; Matsubara, H.; Ryu, I.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1323–1330.
- ⁸⁸ Nechab, M., *Synthèse et mise en oeuvre de nouveaux catalyseurs d'oxydation énantiosélectifs non métalliques*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2006**.
- ⁸⁹ Jacq, J., *Synthèse et propriété de nouveaux N-hydroxyimides polyaromatiques*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2009**.
- ⁹⁰ Benderradji, F.; Nechab, M.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Synlett* **2006**, 2006, 2035–2038.
- ⁹¹ Jacq, J.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Org. Lett.* **2008**, 10, 3757–3760.
- ⁹² Katritzky, A. R.; Harris, P. A.; Kotali, A., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5049–5051.
- ⁹³ Une partie des résultats n'a pas été publiée.
- ⁹⁴ Alvarez-Galan, L., *Synthèse de N-hydroxyphthalimides hautement fonctionnalisés via la cyclotrimérisation de alpha-oméga diynes catalysée par des complexes d'iridium et de rhodium. Evaluation de leur activité en tant que catalyseurs d'oxydation aérobie*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2009**.

- ⁹⁵ Alvarez, L.; Bessières, B.; Einhorn, J., *Synlett* **2008**, 2008, 1376–1380.
- ⁹⁶ Vanel, R., *Conception de catalyseurs d'oxydation non métalliques utilisant l'oxygène de l'air*, Thèse Université Joseph Fourier: Grenoble **2011**.
- ⁹⁷ Vanel, R.; Berthiol, F.; Bessières, B.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Synlett* **2011**, 2011, 1293–1295.
- ⁹⁸ Facteur de sélectivité $s = \frac{k_{\text{rapide}}}{k_{\text{lent}}} = \frac{\ln[(1-\text{Conv.})(1-ee)]}{\ln[(1-\text{Conv.})(1+ee)]}$ Voir : Eliel, E. L.; Wilen, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons Inc, 1994, p. 396.
- ⁹⁹ Einhorn, C.; Einhorn, J.; Marcadal-Abbadi, C.; Pierre, J.-L., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4542–4546.
- ¹⁰⁰ Nechab, M.; Kumar, D. N.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3080–3083.
- ¹⁰¹ Pour une revue sur les processus radicalaires énantiosélectifs, voir : Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3263–3296.
- ¹⁰² Allen, C. F. H.; Cressman, H. W. J.; Johnson, H. B., *Org. Synth.* **1947**, 27, 78–80.
- ¹⁰³ Pour une discussion sur les dibromations d'anhydride phthalique, voir : Allen, C. F. H.; Frame, G. F.; Wilson, C. V., *J. Org. Chem.* **1941**, 06, 732–749.
- ¹⁰⁴ Guo, X.; Kim, F. S.; Jenekhe, S. A.; Watson, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7206–7207.
- ¹⁰⁵ Gilman, H.; Bebb, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 109–112.
- ¹⁰⁶ Wittig, G.; Pieper, G.; Fuhrmann, G., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, 73, 1193–1197.
- ¹⁰⁷ (a) Gilman, H.; Morton, J. W., In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1954; Vol. 8, pp. 258–304; (b) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R., In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 1979; Vol. 26, pp. 1–360.
- ¹⁰⁸ Snieckus, V., *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879–933, et les références citées dans cette revue.
- ¹⁰⁹ Puterbaugh, W. H.; Hauser, C. R., *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 853–856.
- ¹¹⁰ (a) Beak, P.; Brown, R. A., *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1823–1824; (b) Snieckus, V., *Heterocycles* **1980**, 14, 1649; (c) Beak, P.; Snieckus, V., *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 306–312; (d) Mills, R. J.; Horvath, R. F.; Sibi, M. P.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1145–1148.
- ¹¹¹ Des réactions d'oligomérisation peuvent avoir lieu si le groupement directeur est sensible à l'attaque nucléophile de l'intermédiaire métallé.
- ¹¹² Comins, D. L.; Brown, J. D., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3566–3572.
- ¹¹³ Reitz, D. B.; Massey, S. M., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1375–1379.
- ¹¹⁴ Voir réf. 107b, p. 68.
- ¹¹⁵ Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B.; Cain, P. A., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4042–4044.
- ¹¹⁶ Bennetau, B.; Mortier, J.; Moyroud, J.; Guesnet, J.-L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1265–1271.
- ¹¹⁷ Ameline, G.; Vaultier, M.; Mortier, J., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8175–8176.
- ¹¹⁸ (a) Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J., *Org. Lett.* **2005**, 7, 2445–2448; (b) Nguyen, T.-H.; Castanet, A.-S.; Mortier, J., *Org. Lett.* **2006**, 8, 765–768; (c) Nguyen, T.-H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3419–3429; (d) Chau, N. T. T.; Nguyen, T. H.; Castanet, A.-S.; Nguyen, K. P. P.; Mortier, J., *Tetrahedron* **2008**, 64, 10552–10557.
- ¹¹⁹ (a) Moyroud, J.; Guesnet, J.-L.; Bennetau, B.; Mortier, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 881–884; (b) Gohier, F.; Mortier, J., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2030–2033; (c) Gohier, F.; Castanet, A.-S.; Mortier, J., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1501–1504; (d) Gohier, F.; Castanet, A.; Mortier, J., *Synth. Commun.* **2005**, 35, 799–806.
- ¹²⁰ Schlosser, M.; Guio, L.; Leroux, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3822–3823.
- ¹²¹ Krizan, T. D.; Martin, J. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6155–6157.
- ¹²² Le LiTMP est reconnu pour être une base forte non-nucléophile, par opposition au *n*BuLi par exemple. Voir : Olofson, R. A.; Dougherty, C. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 582–584. Expérimentalement, elle est générée *in-situ* par réaction entre la TMP et un équivalent de *n*BuLi.

- ¹²³ House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324–2336.
- ¹²⁴ Castaldi, M. P.; Gibson, S. E.; White, A. J. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1867–1875.
- ¹²⁵ Saward, C. J.; Vollhardt, K. P. C., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4539–4542.
- ¹²⁶ (a) Pray, B. O.; Sommer, L. H.; Goldberg, G. M.; Kerr, G. T.; Giorgio, P. A. D.; Whitmore, F. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 433–434; (b) Eaborn, C., *J. Chem. Soc.* **1949**, 2755–2764.
- ¹²⁷ (a) Stock, L. M.; Spector, A. R., *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3272–3274; (b) Félix, G.; Dunoguès, J.; Piscioti, F.; Calas, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 488–489; (c) Félix, G.; Dunoguès, J.; Calas, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 402–404.
- ¹²⁸ (a) Mills, R. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4372–4385; (b) Zhao, Z.; Snieckus, V., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2523–2526; (c) MacNeil, S. L.; FAMILONI, O. B.; Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3662–3670.
- ¹²⁹ (a) Clayden, J.; Vallverdú, L.; Clayton, J.; Helliwell, M., *Chem. Commun.* **2008**, 561; (b) Durka, K.; Górká, J.; Kurach, P.; Luliński, S.; Serwatowski, J., *J. Org. Chem.* **2010**, *695*, 2635–2643.
- ¹³⁰ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247–1251.
- ¹³¹ (a) Diltthey, W.; Thewalt, I.; Trösken, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1934**, *67*, 1959–1964; (b) Allen, C. F. H.; Sheps, L. J., *Can. J. Res.* **1934**, *11*, 171–179; (c) Thielcke, G. W.; Becker, E. I., *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1003–1005.
- ¹³² On réalise la distillation azéotropique de l'eau par le toluène. Ainsi, une quantité de 1 mmol de diacide **108a** est convertie quantitativement en anhydride **117** en 3 itérations du processus {dissolution dans du toluène (50mL) + évaporation à l'évaporateur rotatif}.
- ¹³³ Ripin, D. H.; Evans, D. A., Evans' pKa table http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pka_table.pdf.
- ¹³⁴ Prix observé chez Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com>) en Août 2012.
- ¹³⁵ Kampmann, D.; Stuhlmüller, G.; Simon, R.; Cottet, F.; Leroux, F.; Schlosser, M., *Synthesis* **2005**, *2005*, 1028–1029.
- ¹³⁶ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Greene's protective groups in organic synthesis*; 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2007, pp. 616–620.
- ¹³⁷ Bruynes, C. A.; Jurriens, T. K., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3966–3969.
- ¹³⁸ Aucun autre régioisomère ou produit de trisilylation n'a été observé ou isolé.
- ¹³⁹ **107h** est préparé en 2 étapes à partir de l'*ortho*-xylène, voir : Chen, Z.; Dong, S.; Zhong, C.; Zhang, Z.; Niu, L.; Li, Z.; Zhang, F., *J. Photochem. Photobiol., A* **2009**, *206*, 213–219.
- ¹⁴⁰ Pour des revues sur la danse des halogènes, voir : (a) Schlosser, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3975–3984; (b) Schlosser, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393; (c) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046.
- ¹⁴¹ Michaux, J.; Bessières, B.; Einhorn, J., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 48–50.
- ¹⁴² (a) Wilson, S. R.; Jacob, L. A., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4833–4836; (b) Jacob, L. A.; Chen, B.-L.; Stec, D., *Synthesis* **1993**, *1993*, 611–614.
- ¹⁴³ Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Torenus, H. M.; Tye, H., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1119–1121.
- ¹⁴⁴ On isole simplement le dimère du phénylacétylène.
- ¹⁴⁵ Berthelot, M., *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, 479.
- ¹⁴⁶ (a) Reppe, W.; Schlichting, O.; Klager, K.; Toepel, T., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 1–92; (b) Reppe, W.; Schlichting, O.; Meister, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 93–104; (c) Reppe, W., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104–116.
- ¹⁴⁷ Pour des revues récentes, voir : (a) Yamamoto, Y., *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503–519; (b) Chopade, P. R.; Louie, J., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307–2327; (c) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M., *Chem. Commun.* **2006**, 2209–2217; (d) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M., In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007; Vol. 68, pp. 1–302; (e) Leboeuf, D.; Gandon, V.; Malacria, M., In *Handbook of cyclization reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2010; pp. 367–405; (f) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430.

- ¹⁴⁸ (a) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143–12160; (b) Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J., *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4434–4445; (c) Gandon, V.; Agenet, N.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8509–8520; (d) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860–8871; (e) Varela, J. A.; Rubín, S. G.; Castedo, L.; Saá, C., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1320–1332.
- ¹⁴⁹ (a) Saá, C.; Crotts, D. D.; Hsu, G.; Vollhardt, K. P. C., *Synlett* **1994**, *1994*, 487–489; (b) Chouraqui, G.; Petit, M.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1413–1421; (c) Aubert, C.; Betschmann, P.; Eichberg, M. J.; Gandon, V.; Heckrodt, T. J.; Lehmann, J.; Malacria, M.; Masjost, B.; Paredes, E.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7443–7465.
- ¹⁵⁰ Pour une revue sur les cycloadditions [2+2+2] énantiosélectives, voir : Tanaka, K., *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508–518.
- ¹⁵¹ (a) Han, S.; Bond, A. D.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3223–3227; (b) Han, S.; Anderson, D. R.; Bond, A. D.; Chu, H. V.; Disch, R. L.; Holmes, D.; Schulman, J. M.; Teat, S. J.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3227–3230.
- ¹⁵² Fletcher, J. T.; Therien, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4298–4311.
- ¹⁵³ Petit, M.; Chouraqui, G.; Phansavath, P.; Aubert, C.; Malacria, M., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1027–1029.
- ¹⁵⁴ Chouraqui, G.; Petit, M.; Aubert, C.; Malacria, M., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1519–1521.
- ¹⁵⁵ Saino, N.; Amemiya, F.; Tanabe, E.; Kase, K.; Okamoto, S., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1439–1442.
- ¹⁵⁶ Ces complexes sont isolés sous la forme de cristaux rouges caractéristiques.
- ¹⁵⁷ Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1564–1573.
- ¹⁵⁸ Sternberg, E. D.; Vollhardt, K. P. C., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1574–1583.
- ¹⁵⁹ Pour les résultats expérimentaux : réf. 149c ; pour l'étude théorique : Aubert, C.; Gandon, V.; Geny, A.; Heckrodt, T. J.; Malacria, M.; Paredes, E.; Vollhardt, K. P. C., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7466–7478.
- ¹⁶⁰ Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Solà, M.; Roglans, A., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14493–14507.
- ¹⁶¹ Dachs, A.; Roglans, A.; Solà, M., *Organometallics* **2011**, *30*, 3151–3159.
- ¹⁶² (a) Geny, A.; Gaudrel, S.; Slowinski, F.; Amatore, M.; Chouraqui, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 271–275; (b) Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810–1813.
- ¹⁶³ Poirot, R., *Synthèse de dérivés polyaromatiques du NHPI*, Stage Master 1 Université Joseph Fourier: Grenoble, 2010.
- ¹⁶⁴ (a) Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2991–2999; (b) Teske, J. A.; Deiters, A., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2195–2198; (c) Sun, C.-L.; Gu, Y.-F.; Huang, W.-P.; Shi, Z.-J., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9813.
- ¹⁶⁵ Tashiro, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 220–225.
- ¹⁶⁶ Winterfeldt, E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 423–434.
- ¹⁶⁷ Alvaro, M.; García, H.; Miranda, M. A.; Primo, J., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3437–3444.
- ¹⁶⁸ Verbit, L.; Tuggey, R. L., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1972**, *17*, 49–54.
- ¹⁶⁹ Herkes, F. E.; Simmons, H. E., *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 420–423.
- ¹⁷⁰ (a) Charlton, J. L.; Chee, G., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6243–6246; (b) Charlton, J. L.; Chee, G.; McColeman, H., *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1454–1462.
- ¹⁷¹ (a) Hashmi, A. S. K.; Grundl, M. A.; Nass, A. R.; Naumann, F.; Bats, J. W.; Bolte, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 4705–4732; (b) Baldovini, N.; Solladié, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 885–889.
- ¹⁷² Sereni, N., *Synthèse d'esters de l'acide acétylène dicarboxylique pour la préparation d'analogues poly-arylés du NHPI*, Stage Master 1 Université Joseph Fourier: Grenoble, 2011.

- 173 Génisson, Y.; Massardier, C.; Gautier-Luneau, I.; Greene, A. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2869–2872.
- 174 (a) Pour la méthodologie générale : Mori, A.; Mohamed Ahmed, M. S.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Koike, T., *Chem. Lett.* **2002**, 31, 756–757; (b) Pour l'exemple avec le 2-iodophénol (rendement de 97%) : Mohamed Ahmed, M. S.; Mori, A., *Tetrahedron* **2004**, 60, 9977–9982.
- 175 Spatz, S., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4158–4161.
- 176 Deeter, G. A.; Venkataraman, D.; Kampf, J. W.; Moore, J. S., *Macromolecules* **1994**, 27, 2647–2657.
- 177 (a) Neumeyer, J. L.; Zhang, A.; Xiong, W.; Gu, X.-H.; Hilbert, J. E.; Knapp, B. I.; Negus, S. S.; Mello, N. K.; Bidlack, J. M., *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5162–5170; (b) Sprengers, J. W.; Agerbeek, M. J.; Elsevier, C. J.; Kooijman, H.; Spek, A. L., *Organometallics* **2004**, 23, 3117–3125; (c) Trécant, C.; Dlubala, A.; Ripoché, I.; Troin, Y., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4753–4755.
- 178 Les meilleurs rendements sont obtenus lors de réactions à grandes échelles (15-20 mmol).
- 179 (a) Gandon, V.; Leboeuf, D.; Amslinger, S.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7114–7118; (b) Geny, A.; Leboeuf, D.; Rouquié, G.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Gandon, V.; Aubert, C., *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5408–5425.
- 180 Dégradation révélée par une CCM en 2D du produit pur : apparition de taches de produits de dégradation, un peu plus polaire que X. Ceux-ci n'ont pas pu être isolés et caractérisés.
- 181 Les spectres RMN ^1H sont difficiles à réaliser et illisibles, probablement à cause de l'oxydation partielle à l'air du cobalt(I) en cobalt(II), espèce paramagnétique.
- 182 Nishikawa, T.; Shibuya, S.; Hosokawa, S.; Isobe, M., *Synlett* **1994**, 1994, 485–486.
- 183 (a) Pirrung, M. C.; Fallon, L.; Zhu, J.; Lee, Y. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3638–3643; (b) Reed, M. A.; Chang, M. T.; Snieckus, V., *Org. Lett.* **2004**, 6, 2297–2300; (c) Kabalka, G. W.; Zhou, L.-L.; Wang, L.; Pagni, R. M., *Tetrahedron* **2006**, 62, 857–867; (d) Fürstner, A.; Heilmann, E. K.; Davies, P. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4760–4763; (e) Pirali, T.; Gatti, S.; Di Brisco, R.; Tacchi, S.; Zaninetti, R.; Brunelli, E.; Massarotti, A.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Moro, L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A., *ChemMedChem* **2007**, 2, 437–440.
- 184 (a) Bringmann, G.; Breuning, M.; Pfeifer, R. M.; Schenk, W. A.; Kamikawa, K.; Uemura, M., *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 31–47; (b) Bringmann, G.; Tasler, S.; Pfeifer, R. M.; Breuning, M., *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 49–65; (c) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M., *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563–639.
- 185 (a) Parham, A. H.; Windisch, B.; Vögtle, F., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 1233–1238; (b) Gourianov, N.; Kluger, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10885–10892; (c) Nelissen, H. F. M.; Smith, D. K., *Chem. Commun.* **2007**, 3039–3041.
- 186 (a) Wang, F. A.; Zhu, J.; Song, J.; Zhai, S.; Wang, L., *Molecules* **2001**, 6, 528–532; (b) Longbottom, D. A.; Morrison, A. J.; Dixon, D. J.; Ley, S. V., *Tetrahedron* **2003**, 59, 6955–6966.
- 187 (a) Kita, Y.; Nakagawa, K., JP Patent 1990000071122 **1991**; (b) Khazaei, A.; Mallakpour, S.; Zolfigol, M. A.; Ghorbani-Vaghei, R.; Kolvari, E., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 1715–1721.
- 188 A l'issue de ces réactions, on récupère du diyne d'homocouplage, le produit de départ, et du naph-2-ol, produit de départ réduit. Un essai plus classique avec la triéthylamine comme base a donné le même résultat.
- 189 Nair, R. N.; Lee, P. J.; Rheingold, A. L.; Grotjahn, D. B., *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7992–7995.
- 190 (a) Alberola, A.; Calvo, B.; Ortega, A. G.; Pedrosa, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 3075–3080; (b) Kassam, K.; Venneri, P. C.; Warkentin, J., *Can. J. Chem.* **1997**, 75, 1256–1263; (c) Nakamura, I.; Mizushima, Y.; Yamamoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15022–15023.
- 191 (a) Villemin, D.; Goussu, D., *Heterocycles* **1989**, 29, 1255; (b) Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; Dasgupta, S. K., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 41; (c) Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; De, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2815–2820; (d) Jaseer, E. A.; Prasad, D. J. C.; Sekar, G., *Tetrahedron* **2010**, 66, 2077–2082.
- 192 Ronald, R. C.; Winkle, M. R., *Tetrahedron* **1983**, 39, 2031–2042.
- 193 Ces composés sont ensuite cyclisés en benzofuranes en présence de PtCl_2 : Fürstner, A.; Davies, P. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15024–15025.

- ¹⁹⁴ Einhorn, C.; Durif, A.; Averbuch, M.-T.; Einhorn, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1926–1929.
- ¹⁹⁵ Panchal, B. M.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9245–9248.
- ¹⁹⁶ Nechab, M.; Panchal, B. M.; Philouze, C.; Einhorn, C.; Einhorn, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1681–1684.
- ¹⁹⁷ Avec moins de 3 équivalents, du monoester est retrouvé, ainsi que du diphénol de départ.
- ¹⁹⁸ Eliel, E. L.; Wilen, S. H., *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons Inc, 1994 pp. 1142–1150.
- ¹⁹⁹ L'intégration est faite automatiquement par le logiciel de traitement afin de minimiser les imprécisions.
- ²⁰⁰ Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11803–11812.
- ²⁰¹ Mancuso, R.; Mehta, S.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Jenks, W. S.; Larock, R. C., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 897–901.
- ²⁰² Boyer, A.; Isono, N.; Lackner, S.; Lautens, M., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6468–6482.
- ²⁰³ Multiple J_{C-F} couplings of perfluorinated core give numerous unresolved quaternary carbon signals.
- ²⁰⁴ Taylor, P. N.; Anderson, S.; Booth, C. J.; Verschoor, G., Patent GB2380191 **2003**.
- ²⁰⁵ Stavrov, G.; Keller, M.; Breit, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5726–5733.
- ²⁰⁶ Labrosse, J.-R.; Poncet, C.; Lhoste, P.; Sinou, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1069–1078.
- ²⁰⁷ Tsang, K. Y.; Brimble, M. A., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6015–6034.
- ²⁰⁸ Yoneda, E.; Sugioka, T.; Hirao, K.; Zhang, S.-W.; Takahashi, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 477–484.
- ²⁰⁹ Liao, Y.; Smith, J.; Fathi, R.; Yang, Z., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2707–2709.
- ²¹⁰ Some quaternary carbon signals with J_{C-F} couplings, are missing due to lack of concentration / accumulation.
- ²¹¹ Some quaternary carbon signals are missing due to lack of concentration / accumulation. Complementary analysis are to be done.

Méthodologies d'accès à des *N*-hydroxyphthalimides hautement substitués, vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation aérobie.

Résumé : Dans un contexte industriel où les réactions d'oxydation sont réalisées dans des conditions qui ne satisfont pas toujours les principes de la chimie verte, notre groupe étudie des catalyseurs de structure *N*-hydroxyphthalimide (NHPI), pour l'oxydation aérobie de substrats organiques variés dans des conditions douces. Dans le but d'obtenir des catalyseurs plus actifs, deux familles d'analogues hautement substitués sur le noyau phthalimide ont été préparées, suivant deux nouvelles méthodologies de synthèse.

La première consiste en la bis-*ortho*-métallation / silylation d'acides *ortho*-phthaliques non protégés, pour un accès très rapide à des analogues silylés du NHPI. Les premiers tests en catalyse d'oxydation aérobie montrent une influence intéressante des groupements silyles sur la stabilité de l'espèce active, via leur encombrement stérique, cela permettant une amélioration de l'activité catalytique.

La seconde stratégie inclut une cyclotrimérisation [2+2+2] totalement intramoléculaire d'ène-diyne diesters, pour la construction d'un squelette bis-*ortho*-lactone pentacyclique innovant. Ces intermédiaires sont aisément transformés en 3,6-bis(2-hydroxyphényl)-4,5-diarylphthalimides, ces composés présentant une symétrie C_2 et deux axes d'atropoisomérisation. Le dédoublement des énantiomères a été effectué, dans la perspective d'obtenir des catalyseurs d'oxydation aérobie potentiellement énantiosélectifs.

Mots-clés : Oxydation aérobie, NHPI, *ortho*-métallation, cyclotrimérisation, catalyse, atropoisomérisation.

Methodologies for the synthesis of highly substituted *N*-hydroxyphthalimides, towards new aerobic oxidation catalysts.

Abstract: In the chemical industry, oxidation reactions are not often performed in green chemistry conditions. Our group has been studying *N*-hydroxyphthalimides (NHPI) catalysts for the aerobic oxidation of various organic substrates in mild conditions. In order to obtain more active catalysts, two families of analogs, showing high substitution on the phthalimide core, have been prepared, following two new synthetic methodologies.

The first one consists of the bis-*ortho*-metalation / silylation of unprotected *ortho*-phthalic acids, for the efficient access to silylated analogs of NHPI. Preliminary tests in aerobic oxidation catalysis show an interesting influence of the bulkiness of the silyl groups towards the active species, because of increases in catalytic activities.

The second strategy includes a totally intramolecular [2+2+2] cyclotrimerization of ene-diyne diesters, affording an innovative pentacyclic bis-*ortho*-lactone scaffold. These intermediates are easily converted to 3,6-bis(2-hydroxyphenyl)-4,5-diarylphthalimides, which present C_2 symmetry and two atropoisomeric axis. The resolution of both enantiomers has been performed, in order to access aerobic oxidation catalysts with potent enantioselective activity.

Key-words: Aerobic oxidation, NHPI, *ortho*-metalation, cyclotrimerization, catalysis, atropoisomerism.
